

CHIU YUN YU BRAGA

**EFETIVIDADE DO USO DE STENTS FARMACOLÓGICOS EM
PACIENTES CORONARIANOS NUM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE
CARDIOLOGIA EM CURITIBA-PARANÁ**

**Tese apresentada ao curso de Pós-
Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
medicina.**

**SÃO PAULO
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CHIU YUN YU BRAGA

**EFETIVIDADE DO USO DE STENTS FARMACOLÓGICOS EM
PACIENTES CORONARIANOS NUM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE
CARDIOLOGIA EM CURITIBA-PARANÁ**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de Concentração: Cirurgia Geral

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Rivetti

Co-Orientador: Prof. Dr. Francisco de Paula Stella

**SÃO PAULO
2008**

DEDICATÓRIA

A DEUS que pelo seu imenso amor, tem me conduzido dia após dia, nesta caminhada da vida.

Aos meus pais Chiu Cheng Yen (Pai) and Chiu Wu Yu Hui (Mãe) pelo grande incentivo ao longo da minha vida profissional.

Ao meu esposo Braga, sempre companheiro e compreensivo em todos os momentos.

Aos meus filhos, Fernando, André e Esther Mei, bênçãos de Deus na minha vida.

**“O temor do Senhor é o princípio da
ciência; os loucos desprezam a
sabedoria e a instrução”**

Provérbio de Salomão

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Ciências Médica da Santa Casa de São Paulo e à Irmandade da Santa Casa de São Paulo.

A Capes e CNPQ pelo apoio na realização e elaboração desta tese.

Aos pacientes que tanto sofrem desta doença obstrutiva das coronárias, obrigada pelo carinho e atenção para realização desta tese.

Ao orientador Professor e Doutor Luiz Antonio Rivetti pela confiança e disposição sempre presente na elaboração desta tese.

Ao co-orientador Professor e Doutor Francisco de Paula Stella pela revisão desta tese.

Ao Professor e Dr. Luiz César Guarita de Souza, pela amizade e trabalho diário.

Ao Dr. Marcelo Freitas e seu companheirismo no hospital.

Ao Dr. Costantino Roberto Costantini pelo exemplo profissional, ousadia e visão da Medicina.

Ao Dr. Costantino Ortiz Costantini pelo companheirismo no trabalho do Hospital.

A equipe de pesquisa do Hospital Cardiológico C.Costantini pelo apoio constante na realização deste estudo.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	American College of Cardiology
AE	Angina estável
AI	Angina instável
AHA	American Heart Association
ATC	Angioplastia percutânea transluminal coronariana
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
FVA	Falha de revascularização do vaso
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Colesterol de alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICAM	Molécula de adesão celular
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IQDCs	Inibidores das proteínas reguladoras do ciclo
IVUS	Ultra-som intravascular
LDL	Colesterol de baixa densidade
MACE	Eventos cardiovasculares maiores
PC	Fosforilcolina
PCR	Proteína C-reativa
pRB	Proteína do gene do retinoblastoma
PTFE	Politetrafluoroetileno
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
QDCs	Quininas dependentes de ciclinas
SC	Stent convencional
SS	Stent com sirolimus
SP	Stent com paclitaxel
RLA	Revascularização da lesão alvo
RLT	Revascularização lesão tratada
RVA	Revascularização do vaso alvo
TOR	Target of rapamycin
VCAM	Molécula de adesão vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Revisão de Literatura.....	03
1.2 Histórico.....	03
1.3 Reestenose angiográfica.....	04
1.4. Reestenose clínica.....	06
1.5 Revascularização da lesão tratada.....	07
1.6 Mecanismos da hiperplasia neointimal.....	07
1.7. Endoprótese coronariana (Stent).....	10
1.8 Polímeros.....	12
1.9 Estado da Arte - Stents farmacológicos.....	15
1.9.1 Stents com sirolimus.....	15
1.9.1.1 Mecanismos de ação.....	16
1.9.1.2 Estudos clínicos com stents com sirolimus.....	16
1.9.2 Stents com paclitaxel.....	21
1.9.2.1 Mecanismos de ação.....	21
1.9.2.2 Estudos clínicos com stents paclitaxel.....	22
2 OBJETIVOS	26
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	27
3.1 Pacientes.....	27
3.1.1 Critérios de inclusão.....	29
3.1.2 Critérios de exclusão.....	30
3.2 Metodologia.....	30
3.2.1 Abordagem na sala de hemodinâmica.....	31
3.2.2 Acompanhamento clínico.....	32
3.3 Análise Estatística.....	32
4 RESULTADOS	34
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO	49
7 ANEXOS	50
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

FONTES CONSULTADAS.....	68
RESUMO.....	69
ABSTRACT.....	70

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis pelo maior número de mortes e incapacidades laborais precoces na população geral, liderando a lista de maior causa de mortalidade no mundo, sendo aproximadamente 12 milhões de óbitos ao ano. Estima-se que em 2020, pela projeção da Organização Mundial da Saúde (OMS), tenhamos o dobro destes valores, sendo que 80% dos casos se encontrarão nos países em desenvolvimento. Uma das principais etiologias das DCV é a doença arterial coronariana (DAC), que apresenta taxas de mortalidade variáveis conforme os grupos étnicos em diferentes países.

As Síndromes Coronárias causadas por aterosclerose, compõem um espectro, variando desde uma angina estável onde se preconiza o tratamento clínico, passando pela angina instável até ao infarto agudo do miocárdio com suas matizes (com ou sem supra-desnívelamento do segmento ST/T), causadas pela presença de obstrução coronariana, levando à isquemia miocárdica de leve a grave que necessita de intervenção para remoção da estenose destas artérias para permitir livre fluxo sanguíneo e restabelecimento de uma adequada função ventricular.

Estas intervenções podem ser clínicas, trombolíticas, percutâneas e cirúrgicas. A revascularização direta do miocárdio, utilizando enxertos venosos para as artérias coronárias a partir da aorta revolucionou o tratamento da angina na década de 1970. (Favaloro, 1968, Trapp, 1975, Ankeney, 1975)

Em 1977, Andreas Grüentzig introduziu a abordagem da técnica percutânea para o tratamento da DAC, conhecida como angioplastia transluminal coronária percutânea (ATC). Foi um grande esforço contínuo das pesquisas demonstrando a possibilidade da revascularização percutânea com cateter balão. Entretanto, alguns aspectos representaram limitações ao emprego de balão como morfologias de alta complexidade, estenoses residuais acima de 30%, oclusão aguda do vaso e reestenose coronária, sendo esta última o evento de importância na evolução da revascularização percutânea.

Palmaz et al (1985), Sigwart, Puel (1986), iniciaram o tratamento percutâneo, através da criação de uma estrutura sólida que mantivesse aberta a luz do vaso dilatado, constituindo-se uma endoprótese coronariana, o stent. Este foi um marco

de relevância na cardiologia intervencionista, com o intuito de combater a reestenose, pois diversos estudos publicados demonstraram seus mecanismos, principalmente na retração elástica e remodelamento negativo.

Em 1995, surgiu a idéia de se utilizar fármacos capazes de evitar o processo de reestenose utilizando-se o próprio stent como veículo de liberação. Polímeros foram usados para que servisse de plataforma de ligação da droga, sendo formada a tríade do sucesso dos stents farmacológicos: stent, polímero, medicação. Diversos fármacos foram estudados, mas dois deles têm sido aceitos na comunidade científica, através dos seus inúmeros ensaios clínicos randomizados, permitindo o seu largo emprego na cardiologia intervencionista que são o sirolimus para o stent Cypher® e o paclitaxel para o stent Taxus®.

A revascularização da lesão tratada, conhecida como revascularização da lesão alvo nos grandes estudos tem sido relacionada à avaliação da efetividade do tratamento percutâneo, enquanto que a trombose está relacionada à segurança do uso dos stents. Portanto, apesar de ter sido questionada recentemente esta segurança (Carmezind et al, 2006), diversas metaanálises surgiram posteriormente, demonstrando a efetividade e segurança dos stents farmacológicos quando comparados aos stents convencionais. Estudos clínicos, randomizados, multicêntricos avaliando stents farmacológicos serão sempre relevantes para melhor análise da evolução no tratamento dos pacientes coronariopatas, buscando encontrar possíveis indicadores para revascularização da lesão tratada.

1.1 Revisão de Literatura

1.2 Histórico

Em 1977 iniciou-se uma abordagem de tratamento da doença arterial coronariana (DAC) menos invasiva que a cirurgia cardíaca a céu aberto, conhecida como angioplastia transluminal coronária percutânea (ATC). *Andréas Gruentzig* (Fig.1) em *Zurich* foi o pioneiro para tratamento através de cateteres percutâneos, iniciando uma nova fase para o tratamento da DAC. A partir de então foram surgindo inúmeras contribuições científicas para o aperfeiçoamento do tratamento de obstruções coronarianas. A *American Heart Association* (AHA) e *American College of Cardiology* (ACC) formularam suas diretrizes através de sua Força Tarefa e propuseram uma série de orientações para ampliação de suas indicações. Surgiram os primeiros casos de uso de cateter balão, com o qual se encontrou índice muito grande de complicações pós-procedimento, como oclusões agudas (Nunes et al, 1993; Fischmann et al, 1994; Serruys et al, 1994). O surgimento dos stents (Fig.2) contribuiu significativamente para redução das complicações tardias. Em 1985, Palmaz et al. introduziram o balão ou o uso dos stents em artérias periféricas. Em março de 1986, Sigwart e Puel implantaram o primeiro stent em humano. Em 1994 dois grandes estudos clínicos randomizados com balão e stent convencional foram iniciados (Fischmann et al, 1994, Serruys et al, 1994) e desde então, têm-se utilizado estes stents no tratamento das coronariopatias. Entretanto a reestenose intra-stent, isto é, a redução das dimensões lúmenais após procedimento de ATC, continua levando a eventos adversos na evolução da revascularização percutânea. Em 1995, Colombo et al. Começaram a pesquisar drogas que poderiam ser liberadas a partir dos stents.



Figura 1

www.heartandcoeur.com

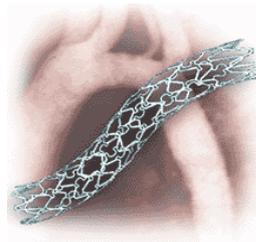


Figura 2

www.healthalliance.com/contentarchive/November99/images/heartstent.gif

Surgiram então, os stents farmacológicos com a intenção de agir nos mecanismos de reestenose. A partir de 2002 surgiram trabalhos científicos multicêntricos, randomizados, de grande porte, utilizando drogas antitrombóticas, imunossupressoras e antiproliferativas (Abizaid et al, 2004, Colombo et al, 2003, Dibra et al, 2005), todas ancoradas no conceito de combate à reestenose.

1.3 Reestenose angiográfica

O fenômeno da reestenose consiste na redução do lúmen arterial (estenose do diâmetro luminal) maior ou igual a 50% no local previamente dilatado. Os três mecanismos desencadeados pela lesão vascular causada pela angioplastia coronariana são (Fig.3):

- 1) Retração elástica (*Elastic Recoil*): é uma resposta mecânica após a dilatação do vaso, principalmente após a angioplastia com balão sem stent, levando os altos índices de reestenose.
- 2) Remodelamento negativo: é uma adaptação patológica do vaso lesado, levando à fibrose, alteração do conteúdo celular e proteico das camadas do vaso, causando o estreitamento focal do vaso.
- 3) Hiperplasia neointimal: que ocorre por proliferação e migração das células musculares lisas da camada média e da íntima da artéria, iniciada pelo mecanismo de lesão provocado pelo balão.

Os dois primeiros, remodelamento negativo e retração elástica, foram resolvidos com o surgimento dos stents, pela possibilidade do suporte mecânico das próteses tubulares. Porém, a hiperplasia neointimal é ainda responsável pela reestenose intra-stent (Fig.4). Clinicamente poderemos encontrar pacientes com recorrência da isquemia, demonstrada através de provas complementares alteradas como testes funcionais.

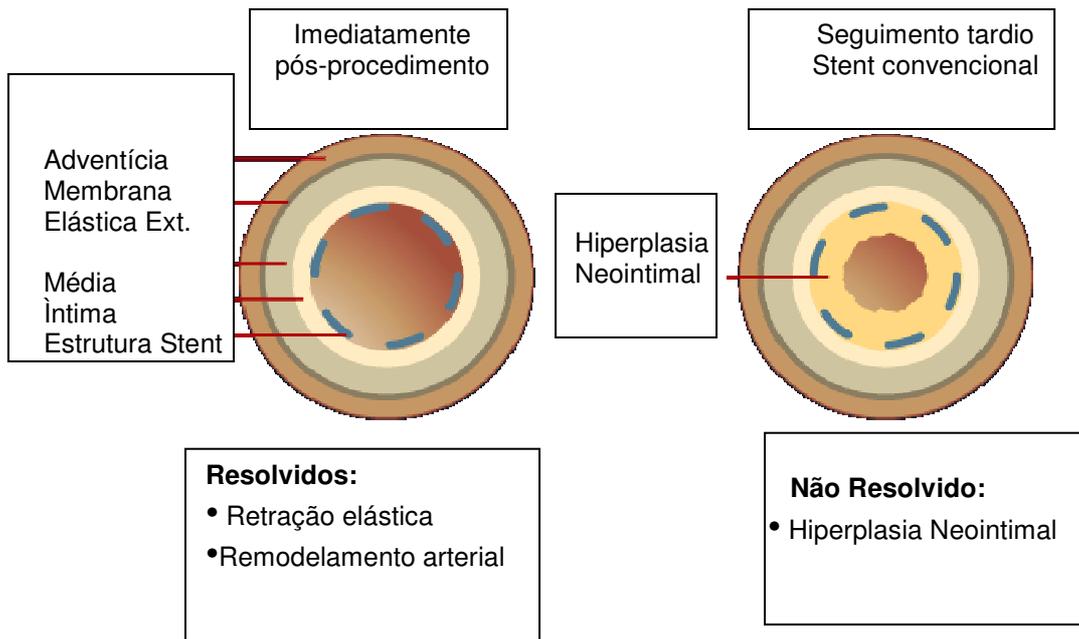


Figura 3. Mecanismos de reestenose e stent

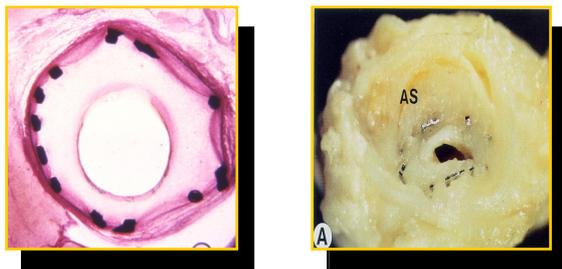


Figura 4. Reestenose intra-stent (www.bcis.org.uk/www.stevens-tech.edu/.../project.htm)

A reestenose, definida como perda luminal de 50% pode ocorrer nas bordas proximal, distal e intra-stent; ainda pode ser denominada focal, com lesão até 10 mm, difusa, se maior que 10 mm, proliferativa quando ultrapassa os limites do stent e oclusão total. (Fig.5).

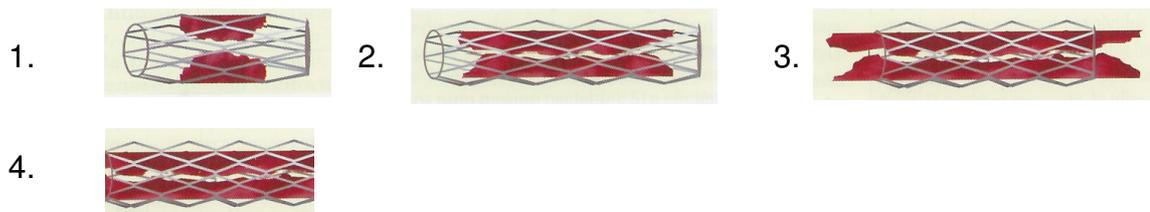


Figura 5. 1.Focal 2.Difusa 3.Proliferativa 4.Oclusão total
(circ.ahajournals.org/cgi/reprint/100/18/1872)

1.4 Reestenose clínica

A reestenose clínica nunca é benigna, pois pode se manifestar como uma angina leve a instável, podendo culminar com um infarto agudo do miocárdio e morte. Esta reestenose pode ser avaliada por diversas maneiras; os estudos clínicos, multicêntricos (Cutlip et al, 2002; Morice et al, 2002; Colombo et al, 2003; Stone et al, 2005) definiram-na através das taxas de revascularização da lesão alvo (RLA) ou tratada (RLT), taxas de revascularização do vaso alvo (RVA) e falha do tratamento do vaso alvo (FVA).

A taxa de revascularização da lesão alvo (RLA) ou tratada (RLT) (“*Target lesion revascularization*”) caracteriza-se pelas novas angioplastias realizadas nas lesões previamente dilatadas, ou seja, quando uma lesão coronariana foi tratada com um implante de stent, e na evolução clínica, apresenta uma reestenose intra-stent (perda do diâmetro luminal $\geq 50\%$), considerando-se um limite de 5 mm do bordo proximal e distal da lesão, qualquer nova intervenção percutânea sobre esta reestenose é considerada um evento de RLA/RLT.

A taxa de revascularização do vaso alvo (RVA) (“*Target-vessel revascularization*”) é definida como qualquer nova revascularização cirúrgica ou percutânea, guiada clinicamente, no vaso da lesão previamente tratada.

Falha do tratamento do vaso alvo, (FVA) (“*Target-vessel failure*”) é definida como a taxa de morte, infarto do miocárdio com ou sem onda Q, e/ou RVA ocorrido, e não claramente atribuído a outro vaso que não o tratado.

Portanto, os aspectos de avaliação da reestenose clínica podem ser reconhecidos como parâmetros para avaliação da efetividade do tratamento proposto.

É importante conhecer outros aspectos sobre as terminologias para melhor compreendermos os grandes estudos multicêntricos. Os resultados dos estudos científicos baseiam-se nas evoluções clínicas e/ou angiográficas, e/ou ultrassonográficas. Habitualmente, o desfecho clínico chamado de MACE (“*major cardiac events*”) corresponde aos eventos cardíacos maiores: morte, infarto do miocárdio, com onda Q ou sem onda Q, e qualquer nova revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea.

1.5 Revascularização da lesão tratada

Neste estudo, entretanto, consideraremos para melhor entendimento da terminologia, revascularização da lesão tratada (RLT).

1.6 Mecanismos da hiperplasia neointimal

Os mecanismos de ativação na recuperação endotelial desencadeados pelo trauma no endotélio são: 1) via de adesão e agregação plaquetária e 2) via da cascata de coagulação. Esta agressão leva a exposição das fibras de colágeno e os receptores de von Willebrand presentes no tecido subendotelial. Neste momento, as células plaquetárias então aderem através de seus receptores de superfície Ia/IIa ao colágeno subendotelial, enquanto que os receptores de superfície Ib/IXa aderem-se ao receptor de von Willebrand subendotelial. Isto faz com que haja alteração na conformação das plaquetas, levando à degranulação citoplasmática, com secreção de quantidades elevadas de enzimas e de ADP. Além disso, o tromboxano A do plasma age sobre as plaquetas próximas, a fim de ativá-las, modificando também a sua conformação e permitindo a aderência a outras plaquetas, culminando à formação do tampão plaquetário, importante processo na recuperação endotelial (Shi et al, 1996).

Outro mecanismo presente, conjuntamente à adesão plaquetária, é a ativação da cascata da coagulação, neste processo ocorre a liberação do fator tecidual, a qual ativa o fator X. Com isso, há a formação de trombina, que leva a ativação plaquetária e a formação da fibrina, que se liga aos receptores lib/IIIa das plaquetas, promovendo um aumento de agregação plaquetária.

Ainda outro fato fundamental é a presença da fase inflamatória que se associa e que consiste na proliferação neointimal, com migração tecidual e sangüínea dos macrófagos e monócitos. A fase trombótica libera os fatores de crescimento derivados de plaquetas (PGDF) e estes promovem a migração e o início do ciclo de proliferação das células musculares lisas (Fig. 6).

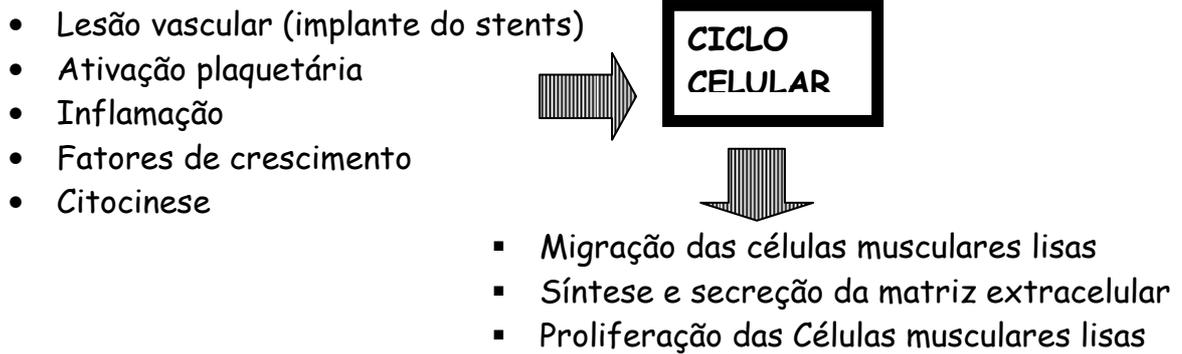


Figura 6. Proliferação neo-intimal

No ciclo celular, as células da musculatura lisa estão no estado quiescente (G zero), é a fase em que as células, apesar de possuírem a capacidade de multiplicação, permanecem em estado de espera do estímulo para o início do ciclo celular.

Quando ocorre a ativação das células musculares lisas, elas passam para a fase G1 do ciclo celular, onde as células aumentam de tamanho e sintetizam novas proteínas, como o RNA e o citoplasma celular. Na parte final desta fase, encontramos o ponto R, local este, onde ocorre a fosforilação do gene do retinoblastoma, este mecanismo químico é o reponsável pela continuidade do ciclo celular. Este ponto R é também denominado de ponto controle, ou seja, o ponto do início do ciclo celular.

Na continuação temos a fase S que se caracteriza pela síntese e duplicação do DNA. Após esta surge a fase G2, quando então, ocorre o crescimento final da célula, a replicação mitocondrial e por fim, a síntese dos microtúbulos preparando-se para a divisão celular (mitose), isto é, fase M. As células da musculatura lisa, quando ativadas pelos fatores de crescimento, liberam outros fatores responsáveis pela proliferação e migração celular, como Fator de Necrose Tumoral (TNF), interleucinas, metaloproteinases e angiotensinas, promovendo um *feedback* do ciclo celular, isto é a continuidade deste ciclo celular. (Nikol, Huehn , Hofling , 1996). Segundo Ferns, Avades (2000), o período entre o primeiro e o quarto mês é o momento que mais ocorre o fenômeno da hiperplasia, que é composto pelas células musculares lisas associadas ao conteúdo extracelular que constitui a matriz

extracelular. Este processo de hiperplasia observado pós implante dos stents tem sido motivo de esforços contínuos de pesquisas. (Fig. 7)

Diversas são as drogas que bloqueiam o ciclo celular; atuando nos fatores do ciclo antes do ponto R, estas são denominadas citostáticas, pois são drogas que bloqueiam a progressão da fase G1 para a fase S atuando após o ponto R da fase G1; Quando atuam na fase G2 e M são denominadas citotóxicas, porque causam a apoptose celular. Esta observação é importante para promover o desenvolvimento de novos stents, associados aos fármacos, para intervir nos mecanismos do processo de hiperplasia celular que ocorrem nos stents instalados (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação das drogas por fase de atuação

Agente	Fases do ciclo celular / Sítio de ação
Citostático	Fase G0: repouso (estado quiescente) Fase G1: a célula aumenta de tamanho e gera novas proteínas. Ponto de controle R
Citotóxico	Fase S: Síntese e replicação do DNA Fase G2: preparação de divisão celular Fase M: divisão celular

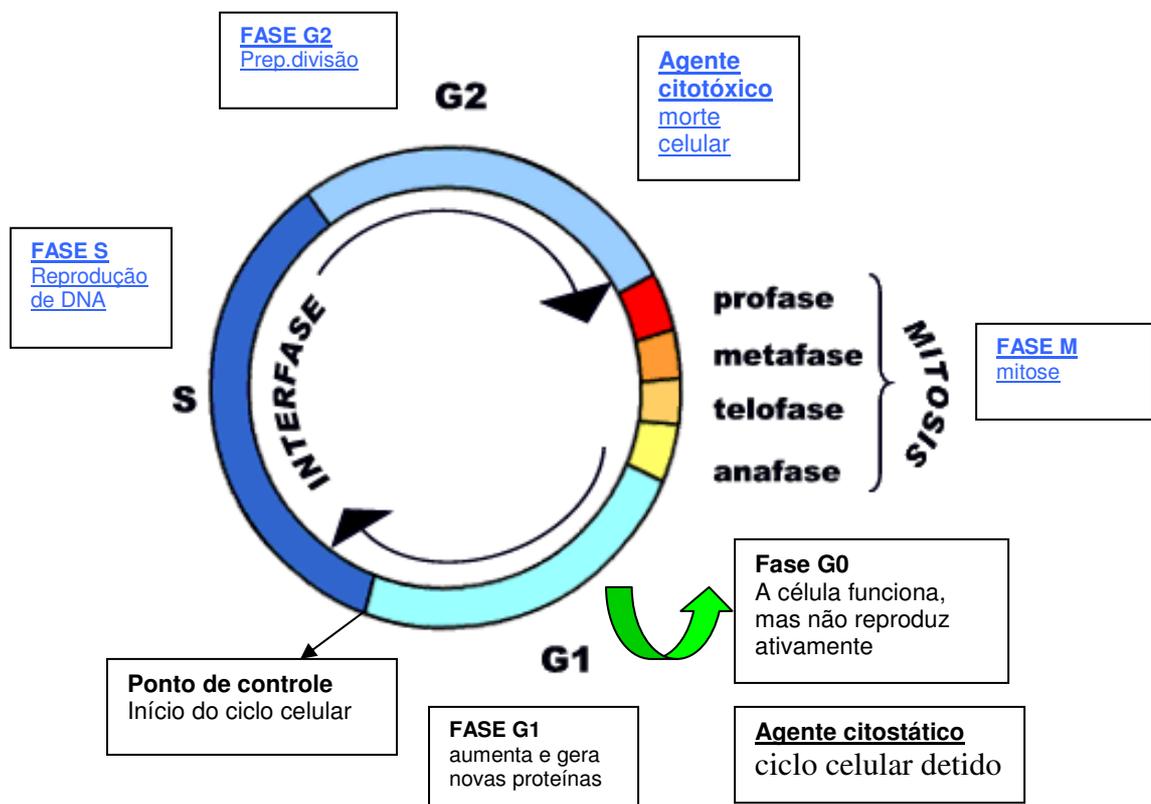


Figura 7. Fases do ciclo celular (www.biologia.edu.ar/botanica/image7-9/t9-ciclo.gif)

1.7 Endoprótese coronariana (Stent)

A endoprótese coronariana (Stent), por atuar nos dois principais efeitos da reestenose pós-balão (a retração elástica e o remodelamento negativo), foi motivo de diversos estudos multicêntricos randomizados; entre estes podemos citar, na América, o STRESS, que foi realizado por Fischmann et al (1994), e na Europa o estudo BENESTENT, realizado por Serruyus et al (1994), ambos compararam o implante dos stents versus a angioplastia com balão. No STRESS observou-se a redução da reestenose de forma estatisticamente significativa: o grupo balão apresentou reestenose em 42,2% e o grupo Stent em 31,6% ($p=0,046$), enquanto que no BENESTENT o grupo balão apresentou reestenose de 32% e o grupo Stent 22% ($p=0,02$).

Portanto, o surgimento dos stents foi relevante no tratamento intervencionista, o uso destas próteses foi consagrado e utilizado de forma bastante intenso, respaldado pelas inúmeras publicações mundiais da comunidade científica que demonstravam resultados promissores quanto a diminuição da reestenose. Entretanto, observou-se um maior risco de trombose subaguda e hiperplasia neointimal no interior dos stents. Em alguns casos a trombose subaguda chegava a 20% e por isso, buscou-se por um tratamento clínico mais agressivo no intuito de combater esta trombose, utilizando-se de anticoagulação sistêmica através de drogas como AAS, Warfarina/cumarínicos, dextrano, dipiridamol e heparina; porém nas pesquisas que se seguiram, não obtiveram muita efetividade.

Pela alta incidência de trombose aguda, levantou-se a possibilidade do efeito trombogênico das hastes dos stents. A partir disso, se iniciou uma pesquisa da possibilidade de usar stents com medicamentos, isto é, a princípio pensou em utilizar-se de medicamentos, com efeito antitrombótico no interior dos stents. Surgiram os primeiros estudos do implante de stent revestido com heparina, o que pode ser observado no estudo BENESTENT II, realizado por Serruyus et al (1998), que demonstraram uma redução da trombose subaguda em 0,2%, mas sem atuação significativa na hiperplasia neointimal (reestenose pós-stent 16%, pós-balão 31% $p=0,0008$).

Outros pesquisadores como Colombo et al (1995), demonstraram em seu estudo, uma diminuição da trombose das endopróteses de 0,6% de trombose intra-

hospitalar e 0,3% entre 2 e 6 meses de colocação do stent, acompanhado de baixos índices de complicações vasculares. Isto os fez concluir que estas duas características estavam relacionadas a um outro aspecto importante, a mudança da técnica do implante.

A partir de então, foi feita a utilização de hiperexpansão dos stents com alta pressão associado com o advento de avaliação pelo ultra-som intracoronário, em alguns destes estudos, demonstrando assim, um grande número de stents mal expandidos com a técnica convencional. Desta maneira, chegaram a conclusão que a trombose subaguda estava relacionada ao implante inadequado dos stents e não na hipótese da presença das hastes metálicas, como se pensou inicialmente.

No estudo STARS realizado por Leon et al (1998), foi avaliada a terapêutica antiplaquetária do implante de stent, com o uso de implante sob alta pressão. Três grupos foram selecionados para avaliação: 1) uso isolado de ácido acetilsalicílico (AAS); 2) AAS mais Warfarin; 3) AAS mais ticlopidina por 30 dias. No desfecho final (trombose do stent, óbito, infarto agudo do miocárdio e taxa de revascularização do vaso tratado), encontramos 3,6% (AAS), 2,7% (AAS+Warfarin) e 0,5% (AAS+Ticlopidina) respectivamente com significância estatística ($p=0,001$), demonstrando assim, que o uso da associação AAS mais ticlopidina por 30 dias diminuía a taxa de complicação hemorrágico-vascular e de eventos cardiovasculares.

Mais tardiamente surgiu novo tienopiridínico, o Clopidogrel, que através de diversos estudos, entre eles o PCI-CURE (Berger, Steinhubl, 2002) que demonstrou menor incidência de efeitos colaterais em seu uso além dos 30 dias pós-implante de stent e ainda com benefícios de menores taxas de trombose e reestenose. O estudo CLASSICS, por Bertand et al (2000), demonstraram redução nos eventos tardios e menor taxa de sangramento, neutropenia e trombocitopenia com o uso do clopidogrel em relação à ticlopidina. E o estudo ARMYDA-2 realizado por Patti et al, (2005) demonstraram que com a elevação da dose de ataque do clopidogrel de 300mg para 600mg, houve redução significativa do desfecho primário (óbito, infarto do miocárdio e taxa revascularização da lesão alvo) de 12% (300mg) para 4% (600mg) com significância estatística ($p= 0,041$). Demonstrando assim, a importância da utilização da dupla agregação plaquetária nos pacientes que se submetem a intervenção percutânea.

Mas, apesar da observação de que a fase trombótica participa da hiperplasia neointimal, os antiadesivos plaquetários orais ou endovenosos não demonstraram nenhum poder de evitar a reestenose intra-stent. Portanto, novos estudos, desta vez com novas estruturas de stent metálicos passaram a ser testadas, para avaliar a sua relação com a hiperplasia neointimal.

Segundo Lansky et al, (2000) na sua avaliação, demonstrou que os stents do tipo monofilamentar (GRII) demonstravam maior índice de trombose em comparação ao stent *Palmaz Schatz* (PS) ($p < 0,001$). Observou-se maior taxa de revascularização da lesão alvo (GR II 3,9% versus 0,5% do stent PS, $p < 0,001$), maior índice de reestenose angiográfica (GR-II 47,3% versus 20,6% do stent PS, $p < 0,001$).

Baim et al. (2001) demonstraram que o desenho da malha não era um fator determinante na diminuição da hiperplasia, mas quando os stents possuíam uma estrutura metálica mais fina, tinham uma reação de proliferação diminuída. Kastratti et al. (2001) no estudo denominado ISAR-STEREO TRIAL, compararam stents com desenhos semelhantes, mas, apenas com a diferença das espessuras das hastes, os stents de estruturas finas (50 mm) e outros stents de estruturas normais (140 mm). O desfecho final do estudo era a reestenose angiográfica, sendo, portanto, 15% versus 25,8%, respectivamente ($p = 0,003$), concluindo que quanto mais fino o stent menor a reestenose. Uma recente metanálise de 29 estudos publicados realizados por Brophy et al. (2003), envolvendo 9918 pacientes e comparando angioplastia com balão e angioplastia com stents convencionais, confirmou que o stent reduz a reestenose e intervenções repetidas, mas, entretanto, não reduz mortalidade e infarto agudo do miocárdio, evidenciando o aspecto multifatorial da DCV.

1.8 Polímeros

Polímeros são moléculas de cadeia longa formadas por pequenas unidades repetidas, podem ser orgânicas ou inorgânicas, naturais ou sintéticas, biodegradáveis ou não biodegradáveis. Têm seu uso freqüente na confecção de próteses biológicas nas áreas de odontologia e medicina.

Sua função consiste em aumentar a biocompatibilidade dos stents, revestindo-no por completo, permitindo uma melhor aderência das estruturas metálicas dos stents, pode associar-se a fármacos servindo como um meio carreador. Os primeiros estudos com os polímeros buscavam diminuir a reação inflamatória das estruturas metálicas dos stents, modificando assim a incidência de reestenose intra-stent. Van der Giessen et al. (1996), testaram cinco diferentes polímeros biodegradáveis e quatro não biodegradáveis. Estes são:

Biodegradáveis (formados por substâncias naturais como a celulose, fibrina, albumina, ácido hialurônico ou sintéticas). A sua degradação leva à liberação do fármaco para os tecidos:

- 1) ácido poliglicólico/ácido poli-L-láctico*
- 2) Policaprolactona
- 3) Poliidroxitirato/polibutileno*
- 4) Fibrina
- 5) Fosforilcolina
- 6) Politetrafluoroetileno

* co-polímeros (associação de dois polímeros)

Não-biodegradáveis (Ocorre a dissolução e difusão da droga, conforme gradiente de concentração entre polímero e tecido):

- 1) Poliuretano
- 2) Poli(dimetil)-siloxano
- 3) Polietileno teravalato
- 4) Polioortoéster

Neste estudo de Van der Giessen et al. (1996), estes polímeros revestiram uma base metálica e foram implantados em artérias coronárias de suínos, realizou-se o estudo microscópico do local após quatro semanas, observou-se intensa inflamação e proliferação intimal, e, em alguns deles induziu trombose. Por este fato, questionou-se a hipótese de que a camada de polímero colocada de maneira não uniforme poderia ser uma das causas da trombose. Porém, a reação inflamatória que foi intensa, assemelhou-se nos dois grupos de polímeros (bio e não-biodegradáveis).

Mais recentemente o desenvolvimento de uma série de fármacos capazes de impedir a reestenose por ação local aumentou o interesse pelos polímeros. Elaboraram-se os stents híbridos que consistem em metal com cobertura de

polímero servindo como base para os fármacos. Existem características de polímero ideal, que consistem em liberação contínua ou controlada, dependente da associação droga/polímero. A disposição do fármaco deve ser homogênea (forma conjugada), com uma liberação programável, à medida que este é exposto aos tecidos. A outra característica de liberação, denominada matriciada, é aleatória a disposição do fármaco no polímero, fazendo com que a liberação seja em bolus.

Dentre os mais importantes polímeros vamos discutir alguns que tiveram um maior número de estudos clínicos.

O ácido poli-L-láctico (PPLA) é um polímero sintético absorvível, foi bastante pesquisado, utilizado atualmente como material de fixação de fraturas. Tamai et al, (2000) avaliaram 25 stents em 19 lesões coronárias de 15 pacientes, todos os pacientes receberam heparina, aas, ticlopidina. Observaram-se taxas de reestenose de 10,5% aos 6 meses. Demonstrando seus bons resultados, através da angiografia e ultra-som intracoronário. Não houve morte, IAM ou cirurgia de revascularização.

A fibrina é um polímero natural e biodegradável, utilizada como substituta da dura-máter ou cola para hemostasia e reforço para suturas vasculares. Os estudos foram todos experimentais, nenhum realizado em humanos.

A fosforilcolina (PC) é o principal componente lipídico da face externa das membranas celulares; sendo, portanto, a cobertura ideal para os stents, pois imita as membranas naturais. Zheng et al. (1999) estudaram 224 pacientes com implante de stents metálicos revestidos com PC eletivamente ou com urgência, sendo o total de 286 lesões, metade delas com trombo ou oclusão total. Foi feito um seguimento clínico em 132 pacientes que foram avaliados seis meses após o implante. O objetivo do estudo foi observar as taxas de reestenose angiográfica e MACE. Todos os pacientes estavam em uso de aas e ticlopidina. A taxa de trombose foi de apenas 0,4%. Os dados clínicos demonstraram taxas de reestenose semelhantes aos stents sem polímero. Diversos outros estudos obtiveram os mesmos resultados.

O politetrafluoroetileno (PTFE) é um polímero biocompatível utilizado na confecção de próteses vasculares. O stent que se utilizou deste polímero era composto de membrana com microporos de PTFE interposta entre duas camadas de metal (aço inoxidável) que comercialmente chamou-se de JOStent Graft®, com o principal objetivo de ser indicado em enxertos venosos, com o intuito de diminuir a probabilidade de embolização durante o procedimento. Diversos estudos clínicos surgiram, entre eles, Baldus et al. (2000) demonstraram resultados superiores para o

stent com PTFE em lesões de enxertos de veia safena, os resultados após seis meses de estudo com 109 pacientes, sugerem menor embolização de trombos na implantação do stent.

1.9 Estado da arte - Stents farmacológicos

1.9.1 Stents com sirolimus

Sirolimus é um antibiótico macrolídeo proveniente de fermentação natural de substâncias produzidas pelo actinomiceto *Streptomyces Hygroscopicus*, o qual foi identificado no período de dezembro de 1964 até fevereiro de 1965, nas amostras de solo da ilha de *Rapa-Nui* (ilha de Páscoa) por uma expedição canadense de pesquisa médica. Inicialmente foram observados os efeitos antifúngicos da rapamicina, entretanto, Marx, Marks, (2001) relataram sua potente ação imunossupressora e antiproliferativa. Sua fórmula química pode ser observada na Fig.8.

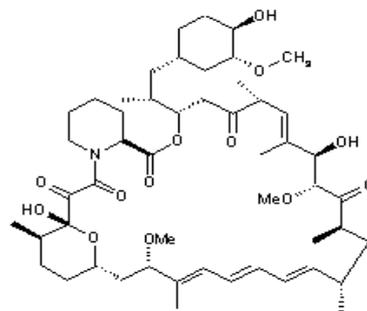


Figura 8. Estrutura química do sirolimus www.zerenex.com

Por suas características foi utilizada em grandes estudos no intuito de combater a reestenose e a hiperplasia neointimal dos stents

1.9.1.1. Mecanismos de ação

No ciclo celular, observamos que a progressão da fase G1 para a fase S é promovida por proteínas reguladoras do ciclo, as chamadas ciclinas, e as quinases

dependentes de ciclinas (QDCs). Essas proteínas reguladoras possuem inibidores específicos ou reguladores da atividade dos QDCs que são os inibidores das proteínas reguladoras do ciclo IQDCs. Um destes inibidores específicos é conhecido como p27. Outro regulador importante do ciclo celular é o produto da proteína do gene do retinoblastoma (pRB), que sofre uma fosforilação no ponto R da fase G1. O pRB é uma fosfoproteína que seqüestra células durante a fase G1 pela repressão da transcrição gênica necessária para a progressão do ciclo. Assim, a progressão do ciclo celular depende da fosforilação do pRB e da presença das QDCs.

O Sirolimus tem como seu mecanismo de ação, competindo pela ligação com as imunofilinas, formando um complexo rapa-FKBP12, que atua inibindo a quinase denominada TOR "target of Rapamycin". Essa inibição faz aumentar os níveis do inibidor específico p27 e também bloqueiam a fosforilação da pRB, detendo o ciclo na fase G1 antes do ponto R. (Marx , Marks , 2001) (Fig.9)

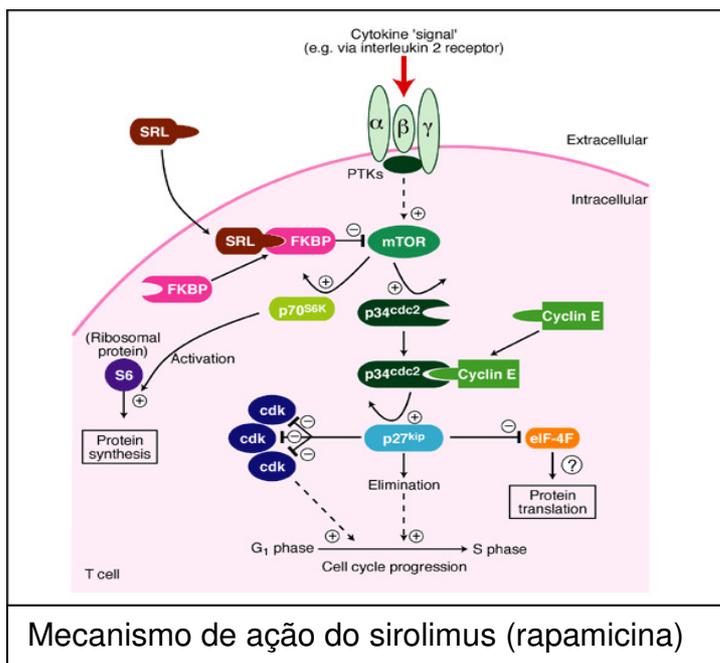


Figura 9. Mecanismo de ação do sirolimus (www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/nfig003ssh.gif)

1.9.1.2. Estudos clínicos com stents com sirolimus

Os estudos em humanos iniciaram-se no Instituto Dante Pazzanese, da cidade de São Paulo, entre dezembro de 1999 e fevereiro de 2000. Sousa et al.

(2001) realizaram um estudo denominado de *First in Man (FIM)* com trinta pacientes que apresentavam angina estável e lesão coronariana “De Novo” (lesão não previamente dilatada). Os pacientes foram selecionados para receber duas formulações diferentes de stent: 1) revestido com Rapamicina de liberação lenta [SR-*slow release*] e 2) liberação rápida [FR-*fast release*]. Todos os stents foram implantados com sucesso e sem complicações hospitalares. As análises angiográficas e do ultra-som tridimensional intravascular foram realizadas por um centro independente após quatro meses de seguimento e os dados clínicos do seguimento somente no oitavo mês. A análise dos resultados do ultra-som intracoronário demonstrou: mínima hiperplasia neointimal nos dois grupos (p=NS) e não foram observados reestenoses ou eventos clínicos até o oitavo mês. Com este estudo demonstraram que o *stent BX Velocity* revestido com rapamicina era seguro e eficaz no controle da hiperplasia neointimal, mas não era suficiente este estudo inicial, ainda era necessário novas pesquisas para confirmar estes resultados importantes. Sousa et al, 2005 posteriormente, relataram em suas análises após quatro anos deste estudo, que 97,2% dos pacientes mantiveram-se livres de eventos cardiovasculares. Foram surgindo, então, diversos outros estudos multicêntricos para avaliar a eficácia e segurança dos stents revestidos com rapamicina que discutiremos a seguir.

O estudo randomizado duplo cego RAVEL, realizado por Morice et al. (2002), compararam dois tipos de stent (stent convencional versus o stent revestido com rapamicina) para revascularizar as lesões únicas “*de novo*” de artérias nativas. 238 pacientes foram incluídos em dezenove centros mundiais. O seu objetivo principal foi observar a porcentagem de reestenose intra-stent além de realizar análises referentes aos dados clínicos como óbito, infarto do miocárdio, taxa de revascularização no primeiro, sexto e décimo segundo mês do procedimento. Neste estudo nenhum dos pacientes tratados com o stent revestido com Sirolimus apresentou reestenose angiográfica, mas no grupo dos stents convencionais 26,6% dos pacientes apresentaram reestenose (p<0,001). Não se observaram episódios de trombose de stent e, durante o período de um ano, os eventos cardíacos maiores foram de 5,8% no grupo com Sirolimus e 28,8% no grupo sem Sirolimus (p<0,001). Esta diferença foi verificada pelo alto número de revascularização da lesão tratada (RLT) de 27 pacientes no grupo controle contra zero no grupo com sirolimus.

Jean Fajadet et al. (2005) publicaram os resultados de três anos do estudo Ravel. Os resultados foram baseados em 94,2% do pacientes que receberam um stent revestido com sirolimus contra 94,1% do grupo controle. Foram consideradas as taxas de sobrevida livre de revascularização (RLT) e a Falha do tratamento do vaso alvo - FVA "*Target-Vessel Failure*" acumulativo de 1, 2, e 3 anos de sobrevida livre de eventos, os resultados foram de 99,2%, 96,5%, e 93,7% de RLT; 95,8%, 92,3%, e 87,9% de FVA, no grupo com Sirolimus, versus 75,9%, 75,9%, e 75,0% de RLT, 71,2%, 69,4%, e 67,3% de FVA no grupo controle ($p < 0,001$). Demonstrando resultados estatisticamente significantes. A taxa de MACE ao terceiro ano foi de 15,8% com Sirolimus e 33,1% no grupo controle ($p = 0,002$). Concluíram que em implantes de stents revestidos com rapamicina, mantém-se o benefício clínico inicial, isto é, baixas taxas de revascularização e de MACE mesmo após três anos de implante.

Outro estudo multicêntrico realizado em 53 centros, nos Estados Unidos por Moses et al. (2003), foi o SIRIUS. Randomizados 1.058 pacientes – 533 com Sirolimus e 525 para o stent convencional no acompanhamento de 240 dias. A reestenose intra-stent foi de 3,2% no grupo sirolimus e 35,4% no grupo sem sirolimus ($p < 0,001$), no segmento dos bordos de 8,9% sirolimus e 36,3% no grupo convencional ($p < 0,001$). Demonstrando-se que o stent revestido com Sirolimus tem melhores resultados quanto ao risco de revascularização da lesão tratada nos importantes subgrupos angiográficos e clínicos. O estudo SIRIUS reforçou que o stent revestido com Sirolimus é efetivo também nas lesões complexas por reduzir a taxa de reestenose, mas trouxe um alerta quanto a reestenose dos bordos dos stents ser quase duas vezes maior do que no segmento intra-stent. No controle de um ano, Holmes et al. (2004) observaram que a diferença na revascularização da lesão tratada ainda era marcante: de 4,9% (sirolimus) versus 20% (controle), ($p < 0,001$). Com uma redução de 70% a 80% da reestenose clínica nos diferentes subgrupos de pacientes (vasos finos, lesões longas e diabetes melitus. Os vasos finos e as lesões longas compõem dois dos mais importantes preditores de reestenose dos stents convencionais).

Na tentativa de compreender o efeito dos stents com sirolimus sobre estes dois grupos, isto é, em lesões longas e vasos finos, foi proposto o estudo randomizado E-SIRIUS (European multicenter, randomized, double-blind study of the SIROLIMUS-coated Bx Velocity), realizado por Schofer et al. (2003). Randomizaram

352 pacientes com lesões longas entre 15 e 30 mm em vasos finos entre 2,5 e 3,0 de diâmetro. Foram 175 pacientes que receberam stents revestidos com rapamicina e 177 que receberam stents convencionais, 48 % dos vasos receberam mais de um stent. A sobreposição das malhas dos stents “*overlapping*” foi realizada em 32,5% dos implantes, e os resultados foram: Aos oito meses do procedimento, a taxa de reestenose (redução maior que 50%) foi no grupo com sirolimus 5,9% vs 42,3% no grupo controle, ($p=0,0001$). Os eventos cardíacos maiores também foram significativamente menores no grupo com Sirolimus do que no grupo controle 8,0 vs 22,6%, $p=0,0002$, respectivamente. A taxa de revascularização da lesão alvo foi de 4,0% no grupo sirolimus vs 20,9% do controle, $p<0,0001$. Demonstrando desta maneira que é melhor e mais efetivo, os stents farmacológicos que os stents convencionais. Neste estudo, foram analisados os stents implantados de forma direta, isto é, sem pré-dilatação, e não foram observadas diferenças estatísticas com o grupo com pré-dilatação.

Com o mesmo desenho proposto do E-SIRIUS, foi realizado um estudo em oito centros canadenses com o nome C-SIRIUS por Schampaert et al, 2004, observou-se um total de 100 pacientes com reestenose intra-stent de 2,3% no sirolimus versus 52,3% no grupo controle ($p < 0,001$). Aos 270 dias, o RLT no grupo com Sirolimus foi de 4% e no grupo com stent convencional 18% $p<0.05$. A estimativa da sobrevida livre de eventos cardíacos (Kaplan-Meier) foi de 96% no grupo dos stents com Sirolimus versus 81,7% stents sem droga $p=0,029$. No estudo SIRIUS foram tratadas 459 artérias descendentes anteriores, sendo que 234 com Cypher® e 225 com stent convencional. As características iniciais não apresentavam diferenças estatísticas. A reestenose foi 0% no grupo com Sirolimus e 38% no grupo do stent convencional. Os eventos cardíacos adversos após um ano foram diminuídos em 50% no grupo com Sirolimus, 10,4% versus 20,6% $p=NS$. Colombo et al. (2004) relataram em estudo randomizado para tratamento das lesões em bifurcações usando, dois stents com sirolimus ou um stent com droga e angioplastia com balão no ramo lateral. Os resultados demonstraram que a reestenose ocorreu em 28% com duplo stent e de 25,7% do grupo stent e balão $p=NS$. A reestenose ocorreu principalmente no ramo adjacente com 21,8% no duplo stent e 14.2% no grupo stent e balão, demonstrando que, apesar do stent recoberto com sirolimus ter demonstrado uma redução da hiperplasia neointimal, as lesões em bifurcação ainda

necessitam de uma mudança na abordagem, quando são tratadas com os stents farmacológicos.

Lemos et al. (2004) registraram todos os casos na prática diária da utilização do stent Cypher® (stent revestido com sirolimus) no Hospital Cardiológico de Rotterdam (RESEARCH Registry). Desde abril de 2002 passaram a utilizar o stent Cypher® em todos os casos de intervenção percutânea, demonstrando o comportamento deste stent no mundo real. Foram tratados 508 pacientes, que foram comparados com 450 pacientes com stents convencionais implantados previamente a este período. Das características avaliadas, um fato importante é que aproximadamente 50% dos grupos eram de pacientes com síndrome coronariana aguda; 16% eram diabéticos. A taxa de sucesso angiográfico foi semelhante nos dois grupos (97%).

Os resultados deste estudo RESEARCH, não demonstraram nenhuma diferença estatística nos primeiros 30 dias entre óbito, infarto agudo, RLT, RVA e trombose subaguda, que foi de 0,4% no grupo com sirolimus. Com um ano, o risco acumulativo de eventos cardíacos adversos (óbito, infarto do miocárdio ou RVA) foi de 9,7% versus 14,8% no grupo dos stents convencionais $p=0,008$. O dado mais relevante foi a taxa de revascularização do vaso de 3,7% no sirolimus contra 10,9% no grupo do stent convencional $p<0,001$. Demonstrando que o uso do stent Cypher® no mundo real é seguro e efetivo na redução da necessidade de nova revascularização e dos eventos cardíacos adversos após um ano, quando comparado aos stents convencionais. Serruys et al, 2005, com o grupo Arterial Revascularization Therapies Study Part II (ARTS II) que envolveram uma coorte de pacientes com condições altamente complexas os quais receberam em média de 3.7 stents com sirolimus por paciente, demonstrou baixas taxas de repetidas intervenções, de 8,5% em um ano e uma taxa de sobrevida livre de eventos de 89.5%.

Maresta et al, (2008) demonstraram em estudo randomizado multicêntrico italiano que comparou os stents convencionais com os stents com sirolimus em pacientes diabéticos, taxas de reestenose de 38.8% no convencional contra 3.6% no sirolimus, bem como a diminuição da incidência do MACE, concluindo que os stents com sirolimus são seguros e efetivos.

1.9.2 Stents Com Paclitaxel

Em 1963, o Paclitaxel foi extraído da casca de uma árvore, a *Taxus Brevifolia* encontrada nas florestas do noroeste do Pacífico. Descoberta pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, dentro de suas vastas pesquisas com plantas medicinais com princípios ativos de ação anticancerígena. (Fig.10)

Nos meados de 1980, começou-se a estudar sua ação como potente inibidor da divisão celular, esta característica foi amplamente investigada, principalmente para o tratamento de tumores, porque no principal mecanismo de ação desta droga, ela é citotóxica, causando apoptose celular. (Rowinsky , Donehower , 1995)

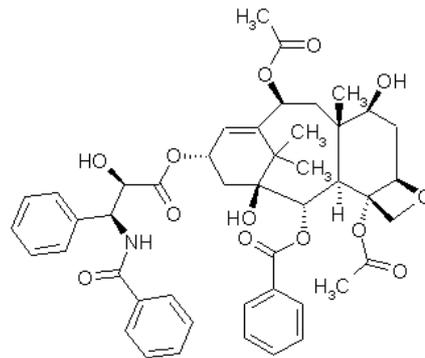


Figura10. Estrutura química do paclitaxel (www.steve.gb.com)

1.9.2.1 Mecanismos de ação

No ciclo celular observamos a formação dos microtúbulos na fase G2 e M, estes microtúbulos são compostos por polímeros denominados de tubulina. A sua principal função é a formação do eixo mitótico durante a divisão, mas também estão envolvidos em muitas outras funções vitais às futuras novas células, dentre elas, a motilidade, a transcrição do sinal e o transporte intracelular.

Ao contrário de outras drogas antimicrotúbulos, tais como os Alcalóides do Vinca, que levam à desmontagem dos microtúbulos, o Paclitaxel promove a

polimerização da tubulina, isto é, une-se à porção n-terminal do peptídeo da cadeia beta da tubulina, por isso é uma droga altamente lipofílica, tornando, então o microtúbulo extremamente estável e disfuncional, causando, assim, a apoptose celular.

O Paclitaxel quando usado em baixa dose, seu efeito citotóxico é inibido, ficando somente o seu efeito citostático, atuando na interfase G0-G1 e na fase G1-S via indução do gene supressor de tumor o P53/P21. O Paclitaxel inibe também a liberação das citocinas, fatores de crescimento, bem como a ativação plaquetária.

1.9.2.2 Estudos clínicos com stents com paclitaxel

Park et al. (2003), realizaram um estudo randomizado multicêntrico (the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial ASPECT, onde foram tratadas lesões únicas em artérias nativas com o stent da COOK® revestido com Paclitaxel em baixas doses $1,3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ e com altas doses $3,1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ comparados com os stents convencionais. Na evolução, observaram nos grupos com doses altas da droga, doses baixas e sem droga (grupo controle) uma porcentagem de estenose menor quanto maior a dose da droga ($p < 0,001$), a reestenose foi de 4%, 12% e 27% nos diversos grupos respectivamente. Demonstrando que o stent recoberto com Paclitaxel inibe efetivamente a reestenose e a hiperplasia neointimal.

DELIVER RX realizado por Lansky et al. (2004), estudo na mesma linha, multicêntrico, duplo cego, randomizado, prospectivo, para o tratamento de lesões de menor calibre ($< 2,5$ mm de diâmetro e entre 2,5 - 4 mm de diâmetro, demonstrando reestenose angiográfica de 6-9 meses de 16.7% comparados com 22.4 % nos stents convencionais).

O stent de liberação lenta de droga participou do primeiro estudo em humanos TAXUS I, pesquisado por Grube et al. (2003), um estudo randomizado em três centros alemães, comparou o stent revestido versus o stent NIR® sem revestimento. Foram tratadas lesões curtas reestenóticas ou não, em vasos calibrosos. Aos doze meses o MACE foi de 3% versus 10% no grupo controle, com 0% de reestenose no stent com Paclitaxel versus 11% no stent sem droga $p = \text{NS}$. Todos os pacientes usaram clopidogrel por seis meses e apresentaram na análise

angiográfica quantitativa realizada, antes, imediatamente depois e seis meses após, redução de 51% na porcentagem de reestenose no grupo que recebeu paclitaxel. Demonstrando que os stents recobertos com Paclitaxel são bem efetivos para o tratamento das lesões coronarianas.

O estudo TAXUS II, realizado por Colombo et al, (2003), foi planejado para lesões não complexas como no estudo TAXUS I, comparou o stent NIR revestido com polímero de liberação lenta (SR) de droga versus o stent NIR com o mesmo polímero, porém sem o Paclitaxel, outra comparação foi os stents com polímero de liberação moderada de Paclitaxel (MR) versus os stents NIR com o mesmo polímero porém sem o princípio ativo. Os resultados encontrados pelo ultra-som foram: volume neointimal significativamente menor nos stents com droga do que nos respectivos grupos controles, stent SR versus grupo controle e no stent MR versus controle com $p < 0,0001$. A reestenose do segmento foi de 5,5% no stent SR versus 20,1% no grupo controle, $p < 0,0001$, nos stents MR 8,6% versus 20,2% no controle $p = 0,0002$. Demonstrando assim, que a apresentação de liberação lenta de Paclitaxel reduz de modo mais efetivo a hiperplasia neointimal quando comparado com os outros tipos de stents testados no estudo.

O TAXUS III (Stone, 2004) avaliou 30 pacientes com reestenose intra-stent e sintomatologia de angina. Objetivando avaliar a viabilidade do stent com liberação do paclitaxel NIRx® e liberação lenta para reduzir a reestenose recorrente dos stents já implantados. Os resultados mostraram taxas de RLT de 14,3% aos 6 meses, demonstrando que o stent com paclitaxel é eficaz na diminuição da recorrência de reestenose intra-stent, devendo, entretanto, cobrir toda a lesão, sem deixar áreas desprotegidas.

No estudo TAXUS IV, realizado por Stone et al. (2004), randomizaram os pacientes com lesão única “de novo”. Compararam os stents com a plataforma do stent Express® e do polímero de liberação lenta do Paclitaxel. Os resultados confirmaram a evidência que os stents farmacológicos são melhores que os stents convencionais. Aos nove meses o RLT foi de 4,7% para o stent Taxus® comparado com 12% no grupo controle $p < 0,001$. A taxa de reestenose angiográfica foi de 7,9% no stent Taxus® versus 26,6% no grupo controle $p < 0,001$. A reestenose dos stents Taxus® e dos stents convencionais não apresentou diferença estatística nos vasos $> 3,0\text{mm}$ ou quando o stent Taxus® era $\geq 3,5\text{mm}$ de diâmetro. Em todos os outros subgrupos o stent farmacológico foi superior. Aos doze meses observaram um

MACE de 10,8% nos pacientes com stent Taxus® versus 20,0% do grupo controle, $p < 0,0001$.

A partir da randomização do estudo TAXUS IV, três grupos distintos foram mais bem detalhados. O subgrupo da artéria descendente anterior demonstrado por Dangas et al.(2005), mostrou uma reestenose de 11,3% para o grupo TAXUS versus 26,9% para o grupo controle $p = 0,004$, chamando a atenção para uma taxa de reestenose maior de 10% (lesões não complexas). No grupo dos pacientes diabéticos descrito por Hermiller et al. (2005) os stents recobertos com Paclitaxel apresentaram uma alta efetividade na redução da reestenose angiográfica e na RLT, influenciando no MACE de um ano. A reestenose angiográfica de 6,4% nos stents com droga vs. 34,5% no grupo controle $p < 0,0001$, RLT 7,4% nos stents revestidos vs. 20,9% no controle, $p = 0,0008$ e o MACE de 15,6% vs. 27,7% no grupo controle $p < 0.01$.

Moses et al. (2005) demonstraram em situações específicas como nos pacientes com síndrome coronariana aguda, em que o MACE de um ano foi de 11,1% no stent revestido com Paclitaxel contra 21,7% no grupo dos stents sem revestimento. Na análise multivariável a síndrome coronariana aguda tratada com stent convencional foi caracterizada como um preditor independente de reestenose intra-stent.

No estudo TAXUS V, por Stone et al. (2005) e TAXUS VI, TCT 2004, os pacientes randomizados apresentavam lesões complexas, com vasos mais finos e lesões mais longas. No estudo TAXUS V somente centros americanos foram envolvidos e os stents farmacológicos implantados eram revestidos com polímeros de liberação lenta do Paclitaxel. A “RLT” do grupo com Paclitaxel foi de 6,8% versus 18,9% no grupo do stent convencional $p < 0,0001$. O estudo TAXUS VI foi realizado em centros europeus e os stents apresentavam uma liberação moderada da droga, com o objetivo de avaliar a RLT do stent Express® para lesões longas na Europa. O TAXUS VII vai comparar a liberação intermediária com o tratamento da braquiterapia na reestenose intra-stent, nos EUA.

Weissman et al (2007) numa análise de ultrassom-itravascular nos estudos do TAXUS IV,V,VI, demonstraram que o stent com paclitaxel inibe efetivamente a proliferação neointimal, mesmo em pacientes de alto risco e com *overlap* de stents.

Ellis et al (2007) no estudo avaliando o TAXUS II, IV,V e VI no que diz respeito a incidência e tempo de trombose, relacionando 3445 pacientes num

seguimento de 3 anos, demonstraram que aproximadamente 0.8% dos pacientes que receberam stent TAXUS ®, apresentaram trombose, semelhantemente aos stents convencionais e possivelmente um risco maior de trombose nos próximos 6 meses devido a inadequada terapia antiplaquetária.

O estudo TRUE (Biondi et al, 2007) registro de 1065 pacientes consecutivos na Itália, demonstrou em pacientes de alto risco, submetidos a implante de stents com paclitaxel, taxa de MACE de 3,7%, 0.2% de morte cardíaca, 0.5% de RVA e 0.4% de trombose.

2. OBJETIVOS

- Avaliar a efetividade dos stents farmacológicos através da observação clínica dos pacientes.
- Verificar a incidência da revascularização da lesão tratada com stents farmacológicos.
- Identificação das variáveis que influenciam a probabilidade de ocorrência de revascularização da lesão tratada

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Pacientes

Foram selecionados 203 pacientes consecutivamente do Hospital Cardiológico Costantini no período de outubro de 2002 a janeiro de 2005, em Curitiba. Os pacientes foram submetidos à angioplastia percutânea transluminal coronariana com uso de dois ou mais stents farmacológicos, com paclitaxel (Taxus®) ou sirolimus (Cypher®). O acompanhamento clínico foi feito por no mínimo um ano após a ATC. Todos pacientes foram avaliados para as seguintes características clínicas:

1) Diabetes mellitus (DM) diagnosticado com exames laboratoriais (glicemia de jejum acima de 99 mg/dl) e uso de drogas hipoglicemiantes e/ou insulina dependente, adequadamente controlada.

2) Hipertensão (HAS) definido com valores acima de 140/90 mmHg em uso adequado de anti-hipertensivos, como inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) para portadores de HAS e DM e outras classes de medicamentos.

3) Tabagismo: considerado tabagista atual ou tendo cessado nos últimos 2 anos, a partir do dia da inclusão ao estudo.

4) Dislipidemia: com pelo menos um dos níveis de lípidos alterados. (Colesterol total acima 200 mg/dl, colesterol LDL acima de 130 mg/dl, colesterol HDL abaixo de 40 mg/dl e triglicérides acima de 150 mg/dl) e em uso de alguma estatina.

5) História familiar: como presença de doença coronariana em parentes de 1º. Grau.

6) Quadro clínico de angina estável (AE), angina instável (AI) segundo a classificação de Braunwald, 2005 (Tab. 1), ou infarto agudo do miocárdio (IAM). Pacientes assintomáticos foram submetidos à ATC quando apresentaram exames funcionais fortemente alterados para isquemia e coronariografia com lesões severas.

Tabela 1. Classificação de angina instável ou IAM s/supra.

Classe I	Novo episódio de angina, sem dor ao repouso
Classe II	Angina ao repouso no último mês, não mais de 48 hs
Classe III	Angina ao repouso nas últimas 48 hs
A (ang. secundária)	presença de condições extra cardíacas
B (ang. primária)	Ausência de condições extra cardíacas
C (ang. pós-infarto)	Após 2 semanas pós-infarto
1	ausência de tratamento medicamentoso
2	com tratamento para angina estável usando máximo do tratamento antianginosos

Ang.=angina

Características angiográficas definidas como:

- 1) Lesão excêntrica ou concêntrica,
- 2) Lesões em bifurcação,
- 3) Lesões ostiais,
- 4) Presença de cálcio; caracterizado como leve, moderado ou severo,
- 5) Presença de trombo
- 6) Presença de dilatação aneurismática da artéria
- 7) Diâmetro do stent até 2,5 mm
- 8) Comprimento total dos stents acima de 30 mm

Todos pacientes tratados com stents farmacológicos utilizaram clopidogrel por pelo menos seis meses e ácido acetil salicílico associado aos demais medicamentos necessários ao tratamento da cardiopatia isquêmica, tendo sido acompanhados periodicamente também por seus cardiologistas clínicos.

3.1.1 Critérios de inclusão

- Idade superior a 18 anos, independentemente do sexo, de fatores de risco e do quadro clínico;
- Sem disfunção ventricular
- Comprometimento uniarterial ou multiarterial;
- Níveis de creatinina normais, até 1,5 mg/ml.
- Todos os tipos de lesão aterosclerótica que se classificam conforme a nomenclatura da força tarefa AHA/ACC (Tab. 2);
- Todos os tipos de reestenose de stents convencionais ou farmacológicos.

Tabela 2. Classificação da força tarefa AHA/ACC

Tipo A	
Lesão curta <10 mm extensão	Sem ou com calcificação discreta
Concêntrica	Lesão não-ostial
Fácil acesso	Sem bifurcação
Angulação do segmento <45°	Obstrução <100%
Contorno regular	Ausência de trombo
Tipo B (B1 - 1 característica / B2 - mais de 1 característica)	
Lesão entre 10 e 20 mm	Moderada ou intensa calcificação
Excêntrica	Oclusão total com menos de três meses
Angulação entre 45° e 90°	Lesões ostiais
Contorno irregular	Bifurcação que requer dupla guia
Moderada tortuosidade proximal	Presença de trombo
Tipo C	
Lesão longa >20 mm	Oclusão total com mais de três meses
Acentuada tortuosidade proximal	Incapacidade de proteção do ramo lateral

3.1.2 Critérios de exclusão

- Impossibilidade econômica ou clínica para o uso associado dos antiagregantes plaquetários clopidogrel e ácido acetilsalicílico por no mínimo seis meses;
- doença grave concomitante, com chance de óbito no decorrer de 1 ano;
- gestante.
- apresentar disfunção ventricular
- pacientes com trombose aguda do stent (dentro dos primeiros 30 dias)

3.2 Metodologia

Estudo clínico observacional, prospectivo de acompanhamento clínico para avaliação da efetividade dos stents farmacológicos; verificação da incidência de revascularização da lesão tratada (RLT), identificar possíveis variáveis que influenciam a probabilidade da RLT. Definida esta RLT como qualquer repetição da revascularização percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio no local original da lesão tratada, podendo ser 5 mm do segmento proximal ou distal, o qual ocorreu no período de aproximadamente 1 ano. Podendo ter sido guiado por achados clínicos (presença de sintomas isquêmicos como angina ou infarto agudo do miocárdio e/ ou estudos funcionais para isquemia positivos na área tratada).

Todos os pacientes realizaram exames funcionais no período de um ano do acompanhamento (teste ergométrico ou cintilografia miocárdica).

Cineangiocoronariografia foi realizada apenas se sintomas típicos para coronariopatia ou teste funcional alterado para isquemia.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa vinculado à Instituição.

3.2.1 Abordagem no laboratório de hemodinâmica

Conforme protocolo padrão do hospital seguido pelos hemodinamicistas, os pacientes poderiam submeter-se ao procedimento sem sedação ou a uma sedação por via venosa com diluição de midazolam 5 mg, fentanil 2 ml e água destilada 13 ml, administrados de 2 a 3 ml a cada cinco minutos até completar-se a indução do sono.

Após a monitorização da eletrocardiografia e da saturação periférica de oxigênio, o preparo da região inguinal bilateralmente foi realizado com solução de polivinil-piolidona-iodo (Povidine[®]), e feita colocação dos campos cirúrgicos delimitando o local da punção. Quando da impossibilidade de acesso por via femoral, utilizava-se a via braquial ou se necessário, a via radial.

Para a anestesia local foi usada solução de lidocaína a 2,0%; a punção da artéria femoral comum foi feita no local de melhor pulso palpável. Em seguida foi posicionado um introdutor de 7 ou 8 F (escala) e administradas aproximadamente 10 000 unidades de heparina, de acordo com peso e idade. Selecionou-se o cateter guia pré-formado de 6, 7 ou 8 F, dependendo da presença de lesão em bifurcação. O cateter foi introduzido com apoio de um fio guia de 0,035 mm. Após o posicionamento na raiz da aorta, o cateter foi conectado a um sistema de torneiras com adaptador em Y, que possibilita a medida da pressão arterial por meio de um transdutor de pressão. A coronariografia foi realizada com contraste iodado. Antes da liberação das endopróteses recobertas com medicamento, quando houve necessidade de pré-dilatação, esta foi realizada mediante as seguintes técnicas:

1) Rotablator[®]: que permite a abrasão da placa aterosclerótica por meio de uma ogiva recoberta de cristais de diamante em rotação sobre a lesão entre 140 000 e 180 000 rpm; essa ogiva é ligada a um console propulsor de ar comprimido.

2) "cutting balloon": balão associado a lâminas metálicas que promovem o corte da placa aterosclerótica enquanto o balão dilata o lúmen arterial.

3) Balões convencionais: com diâmetro entre 2,0 mm e 3,5 mm.

Implante direto do stent, isto é, sem pré-dilatação, foi realizado quando se observou condições favoráveis para a sua expansão. Os stents foram liberados com pressão entre 4 e 18 atm, e a dilatação complementar (pós-dilatação) foi realizada com balão de comprimento menor que a extensão do stent, o que permite a

expansão deste sem injúria nas suas bordas. Após resultado angiográfico adequado da liberação do stent (lesão residual menor que 10% pela análise subjetiva do operador) fez-se então, nova avaliação da necessidade de novas dilatações.

3.2.2 Acompanhamento clínico

Após a angioplastia, os pacientes permaneceram por aproximadamente 3 dias no hospital, em uso de AAS 200 mg, clopidogrel 75 mg, estatina e drogas que estavam em uso. Suspenso apenas o metformin 48 horas antes e após o procedimento, por possibilidade de acidose renal. Exames laboratoriais gerais e ECG realizados para todos os pacientes pré e pós-procedimento. Alta hospitalar com uso de AAS 200 mg, clopidogrel 75 mg (por 6 meses), estatina e outros medicamentos necessários.

Todos os pacientes submetidos a tratamento intervencionista no Hospital, respeitados os critérios de inclusão e exclusão foram cadastrados em planilha.

Protocolados os pacientes quanto à presença de fatores de risco, quadro clínico cardiológico, bem como registro das características angiográficas, foi acompanhado os pacientes no período de um ano após a ATC, observando-se a necessidade da revascularização da lesão tratada (RLT). Através da entrevista clínica, presença de sintomas clínicos e/ou testes funcionais alterados que indicassem necessidade de nova cineangiocoronariografia diagnóstica e nova RLT.

3.3 Análise estatística

Para avaliação das características clínicas, ajustou-se o modelo de Regressão de Cox para identificação das variáveis com influência sobre o tempo livre de evento (revascularização). Para a comparação de dois grupos em relação a este tempo, considerou-se o teste de Cox-Mantel. Para identificação das variáveis que influenciam a probabilidade de ocorrência do evento, ajustou-se o modelo de Regressão Logística e o teste de Wald. Este mesmo modelo foi ajustado para

avaliação das variáveis importantes na ocorrência do evento quando da avaliação das características angiográficas. Nas análises univariadas, para variáveis quantitativas contínuas, foi considerado o teste t de Student para amostras independentes, levando-se em consideração a homogeneidade das variâncias. Para avaliação de variáveis de natureza nominal, foram considerados os testes de Qui-quadrado e exato de Fisher. Os intervalos foram construídos com nível de 95% de confiança e valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

4 RESULTADOS

Dos 203 pacientes avaliados, o tempo de acompanhamento variou de 1-3 anos, média de 1,86 anos, sendo a sobrevida livre de eventos pela curva de sobrevida (Kaplan-meier) de 88%.(Fig.11).

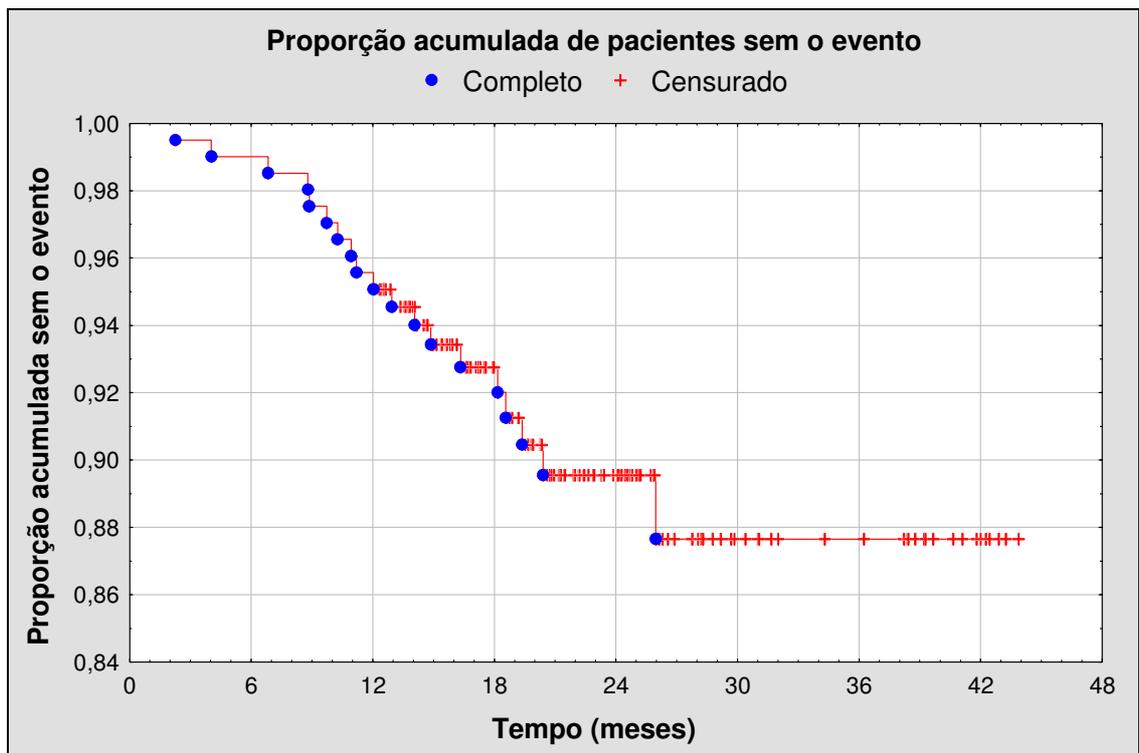


Figura 11. Curva de sobrevida livre de eventos para RLT (Método de Kaplan-Meier).

Destes 203 pacientes analisados no estudo, 171 foram do sexo masculino (84,24%) e 32 do sexo feminino (15,76%). Observou-se diabetes mellitus em 54 pacientes (26,6%), hipertensão em 131 pacientes (64,35%), dislipidemia em 127 pacientes (62,56%), tabagismo em 40 pacientes (19,70%), com história familiar de coronariopatia em 79 pacientes (38,92%). Angina estável em 49 pacientes (24,14%), angina instável em 58 pacientes (28,57%), infarto agudo do miocárdio em 6 pacientes (2,96%). Assintomáticos foram 85 pacientes (41,87%) e 146 pacientes (71,92%) multiarteriais. Um total de 19 pacientes (9,3%) foi submetido à nova revascularização da lesão tratada percutânea, não houve necessidade de nenhum

procedimento de cirurgia de revascularização miocárdica. As características demográficas destes pacientes podem ser observadas na tabela 3.

Tabela 3. Características demográficas dos pacientes submetidos à RLT e não à RLT.

	Não RLT (184 pac.)(81, 5%)	RLT (19 pac.)(9,3%)	Total (203) pac. (%)
Idade	63,32±11,57 anos	63,05±12,95 anos	-
Masculino	156 (84,78%)	15 (78,95%)	171(84,24%)
Feminino	28 (15,22%)	4(21,05%)	32(15,76%)
Dislipidemia	114 (61,96%)	13 (68,42%)	127(62,56%)
Diabetes Mellitus	49 (26,63%)	5(26,32%)	54(26,60%)
Hipertensão	120 (65,22%)	11 (57,89%)	131(64,53%)
Tabagista	34 (18,48%)	6(31,58%)	40(19,7%)
Angina estável	43(23,37%)	6(31,58%)	49(24,14%)
Angina instável	55(29,89%)	3(15,79%)	58(28,57%)
IAM	5 (2,72%)	1(5,26%)	6 (2,96%)
História familiar	72 (39,13%)	7(36,84%)	79 (38,92%)
Assintomático	76(41,30%)	9(47,37%)	85(41,87%)
Multiarteriais	135(73,36%)	11(57,89%)	146(71,92%)

*pac.= número de pacientes(%) porcentagem de pac. RLT-revascularização da lesão alvo.

Fonte: pacientes analisados do Hospital Cardiológico Costantini

No acompanhamento clínico houve o falecimento de 2 pacientes (A.M masculino de 70 anos e W.R masculino de 71 anos) por causa cardiovascular, um deles devido a aneurisma abdominal e outro de morte súbita.

Na tentativa de construção de um modelo matemático, não foi possível evidenciar uma equação de regressão. Na análise univariada e multivariada das características clínicas, não se observaram nenhuma variável com significância estatística para a ocorrência de RLT. (Tab. 4.)

Tabela 4. Análise estatística univariada e multivariada para características clínicas como possíveis variáveis que influenciam a probabilidade de RLT.

	Valores de p		
	(univariada)*	(multivariada)**	OR(95% CI)
Idade	-	0,996	1,00(0,96-1,05)
Sexo	0,416	0,228	0,49(0,13-1,84)
Diabetes	0,935	0,831	0,88(0,28-2,82)
Tabagismo (últ.2 anos)	0,209	0,169	2,24(0,70-7,17)
Dislipidemia	0,501	0,628	1,31(0,44-3,92)
História familiar	0,771	0,638	0,77(0,26-2,32)
Hipertensão	0,681	0,533	0,72(0,25-2,04)
Angina estável	0,426	0,787	1,35(0,15-12,23)
Angina instável	0,188	0,630	0,54(0,04-6,69)
IAM	0,461	0,547	2,53(0,12-52,66)
Assintomático	0,640	0,861	1,21(0,14-10,64)

*Cox-Mantel ** COX regression .últ.-últimos

Fonte: pacientes analisados do Hospital Cardiológico Costantini

Quanto às características das 470 lesões, a maioria, 364 lesões (77,45%), foi classificada em lesões B2/C da força tarefa da AHA/ACC, sendo que em 12,55% foram devidas a lesões em reestenose de stents. Lesões longas acima de 20 mm

foram 41,49% e entre 10-20 mm 39,57%. Com angulação menor que 45° constituíram-se de 81,91% do total das lesões tratadas. (Tab.5 e Tab.6)

Tabela 5. Características das lesões (AHA/ACC força tarefa).

	Não RLT (no./%)	RLT (no./%)	Total (no./%)
A	9 (2%)	0	9 (1,91%)
B1	27 (5,9%)	1 (5,26%)	28 (5,96%)
B2	177 (39,25%)	7 (36,84%)	184 (39,15%)
C	174 (38,58%)	6 (31,58%)	180 (38,30%)

Tabela 6. Características morfológicas das lesões.

	Não RLT	RLT	Total
Comprimento da lesão			
Até 10 mm	85(18,85%)	4(21,05%)	89(18,94%)
10-20 mm	178(39,47%)	8(42,11%)	186(39,57%)
Acima de 20 mm	188(41,68%)	7(36,84%)	195(41,49%)
Angulação da lesão			
<45°	367(81,37%)	18(94,74%)	385(81,91%)
45°-90°	72(15,96%)	1(5,26%)	73(15,33%)
>90°	12(2,66%)	0	12(2,55%)
Trombo	1(4,70%)	0	1(4,70%)
Dissecção aneurism.	1(4,70%)	0	1(4,70%)
RS	52 (11,53%)	3 (15,79%)	55 (11,70%)
RB	9 (2%)	1 (5,26%)	10 (2,13%)
RSF	3 (67%)	1 (5,26%)	4 (0,85%)

Aneurim=.aneurismática RS –reestenose de stent convencional / RB- reestenose de balão / RSF-reestenose de stent farmacológico. no.Número de lesões % porcentagem das lesões.
Fonte: pacientes analisados do Hospital Cardiológico Costantini

As lesões em bifurcação foram observadas em 50, 64% dos casos, ostiais em 24,47% do total, lesões excêntricas em 83,62% das lesões. Presença de calcificação (moderada a severa) da lesão em 6,81% das lesões. (Tab. 7)

Em relação aos stents farmacológicos implantados, a variável, diâmetro de stents até 2,5 mm foi implantado em 18,94% dos procedimentos e a variável, comprimento do stent até 30 mm em 67,87% dos casos.

Pode-se observar melhor a análise univariada para as características angiográficas na tabela 7.

E com tendência para significância estatística, as lesões em bifurcação com $p < 0,06$.

Os resultados da análise multivariada características angiográficas podem ser observadas na tabela 8.

Tabela 7. Análise univariada das características angiográficas como possíveis variáveis que influenciam a probabilidade de RLT.

Variáveis	RLT no. lesões (%)	não RLT	Total	valor de p
Aspecto da lesão				
Concêntrica	2(10,53%)	75(16,63%)	77 (16,38%)	0,752
Excêntrica	17(86,47%)	376(83,37%)	393(83,62%)	0,752
Bifurcação	7(36,84%)	231(51,22%)	238(50,64%)	0,248
Ostial	5(26,32%)	110(24,39%)	115(24,47%)	0,789
Cálcio	2(10,53%)	30(6,65%)	32(6,81%)	0,370
Diâmetro do stent (<2,5mm)	5(26,32%)	84(18,63%)	89(18,94%)	0,377
Comp.do stent(>30 mm)	10(52,63%)	309(68,51%)	319(67,87%)	0,208

Comp.-comprimento.

Tabela 8. Análise multivariada das características angiográficas como possíveis variáveis que influenciam a probabilidade de RLT .

Variáveis	Valor de p	OR (95% Intervalo de confiança)
Aspecto da lesão (excêntrica ou concêntrica)	0,484	1,75 (0,36 – 8,39)
Bifurcação	0,061	0,30 (0,08 - 1,06)
Ostial	0,142	2,85 (0,70 – 11,60)
Cálcio (mod-sev)	0,741	1,31 (0,26 – 6,58)
Diâmetro do stent (<2,5 mm)	0,155	0,41 (0,12 - 1,41)
Comprimento stent (>30mm)	0,115	2,32 (0,81 – 6,65)

Em relação às artérias tratadas, na artéria interventricular anterior (descendente anterior) foi a mais freqüente, um total de 207 lesões, na artéria coronária direita 107 lesões, artéria circumflexa em 88 lesões, tronco de coronária esquerda 28 lesões, artéria diagonalis em 5 lesões, enxertos arteriais e venosos em 25 lesões.(Fig. 12.)

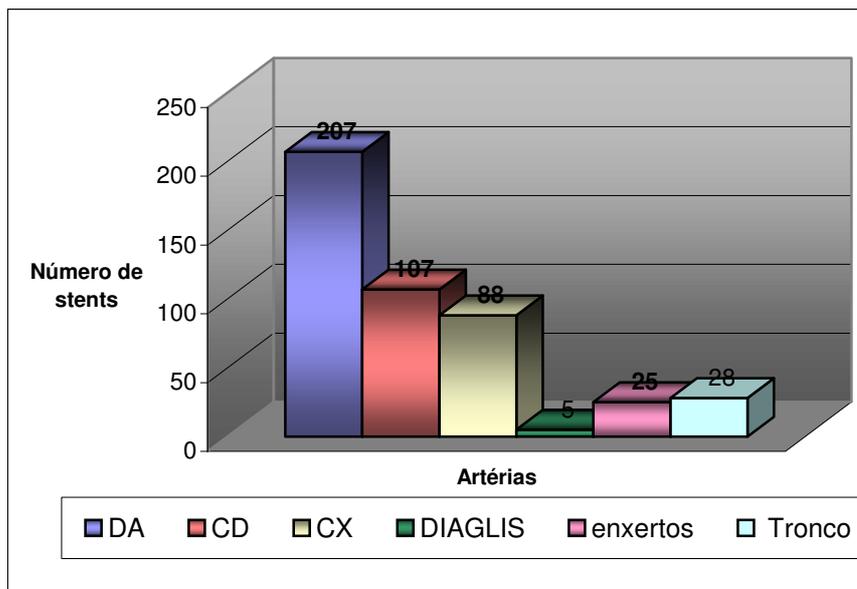


Figura 12. Artérias tratadas com stents farmacológicos

AIVA (DA)- Artéria interventricular anterior ou descendente anterior/CD- Artéria coronária direita/CX- Artéria circumflexa, Diaglis– Artéria diagonalis /Enxertos- arteriais e venosos/Tronco- Tronco de coronária esquerda.

Quanto às lesões acometidas, foram tratadas 470 lesões em 203 pacientes. Uma média de implante de 2,3 stents por paciente. Sendo que foi mais freqüente o implante do stent TAXUS, em 346 lesões (73,62%). (Figura 13)

Foi realizada nesta casuística, cineangiocoronariografia em 35 pacientes (16,7%), sendo que em 19 pacientes evidenciou-se necessidade de RLT, mas em 16 pacientes observou-se a evolução angiográfica adequada dos stents previamente implantados, mas nestes, o cateterismo foi necessário devido à presença de isquemia em teste funcionais em outro vaso, demonstrando assim, novas lesões coronarianas com necessidade de tratamento, ou seja, a progressão da doença aterosclerótica.

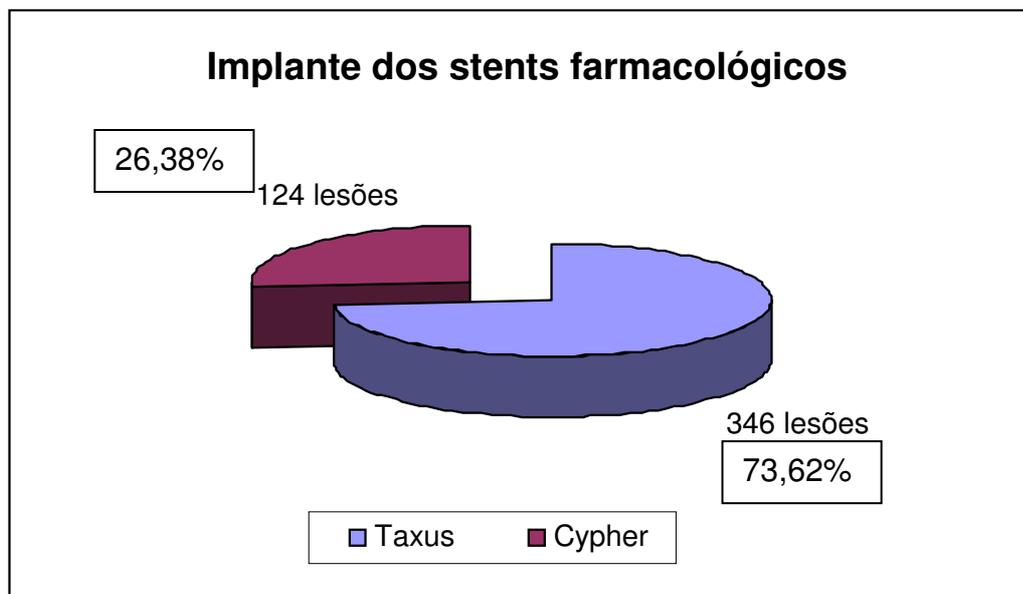


Figura 13. Implante dos stents farmacológicos (Taxus e Cypher)

4 DISCUSSÃO

Pacientes submetidos à angioplastia percutânea com uso de stents farmacológicos evoluem, de forma geral, satisfatoriamente, com menor necessidade de novas intervenções quando comparados aos stents convencionais. Demonstra-se, assim, ser este procedimento aceitável pela comunidade científica, excetuando-se pacientes de mais alto risco clínico e lesões mais complexas, onde não há consenso estabelecido e requer melhor discussão dos casos. Entretanto, há pacientes que ainda precisam se submeter à nova revascularização da lesão tratada, sendo importante a busca de evidências científicas que permitam encontrar possíveis indicadores de má evolução, para oferecer uma melhor abordagem ao tratamento destes pacientes.

O tratamento intervencionista com amplo emprego dos stents farmacológicos tem sido recentemente questionado, principalmente em relação à segurança e eficácia a longo prazo.

Apesar das controvérsias, diversos estudos vêm demonstrando a efetividade a longo prazo destes stents (Stone, et al, 2007). Quanto à segurança, tem sido observada incidência maior de trombose tardia, após um ano do implante destes stents farmacológicos (Camenzind et al, 2006), levando a sugerir o uso de antiagregantes plaquetários como ácido acetil salicílico e clopidogrel pelo mínimo de um ano.

O presente estudo observou incidência de revascularização da lesão alvo de 9,5%, que podem ser considerados baixos índices quando comparados ao uso de stents convencionais, o que é concordante com os grandes estudos já demonstrados com a utilização de Taxus e Cypher. (TAXUS II, III, V, E-SIRIUS, C-SIRIUS)

A curva de sobrevida livre de eventos, de aproximadamente 90%, demonstra a eficácia do uso dos stents farmacológicos, semelhantemente aos dados da literatura (E-SIRIUS, RAVEL).

Quando analisamos as características clínicas, não encontramos nenhum aspecto clínico isolado que possa ser uma variável que influencia a probabilidade da revascularização da lesão tratada. Cabe aqui discutir alguns aspectos relevantes sobre pacientes diabéticos. É necessário relembrar alguns estudos iniciais como o

estudo BARI (1996), que já faz aproximadamente dez anos da sua realização, quando comparou o tratamento percutâneo com balão, com a cirurgia de revascularização cirúrgica nestes pacientes. Demonstrou uma pior evolução nos pacientes submetidos à angioplastia, pois os resultados mostraram uma reestenose de 58% com o uso de balão, sem, contudo haver diferenças de mortalidade entre estas duas estratégias de tratamento para os coronariopatas diabéticos. Com o surgimento das endopróteses-stents a taxa de reestenose angiográfica caiu para em torno de 30%. O estudo ARTS (Serruyus et al, 2001) com aproximadamente cinco anos de evolução não mostrou diferenças de morte, AVC e IAM entre pacientes revascularizados cirurgicamente com o implante de stents farmacológicos, demonstrando que estes conseguiram eliminar a hiperplasia neointimal. O estudo ISAR-DIABETES (Dibra et al, 2005), comparou stents Taxus® e stents Cypher®, sem diferenças significativas nas taxas de RLT. Demonstrando índices baixos de RLT em torno de 10%.

Os diversos estudos com Taxus® e Cypher® demonstraram bons resultados em pacientes diabéticos. O dilema maior nestes pacientes é a progressão das placas ateroscleróticas pela própria doença diabética que requer tratamento das lesões das coronárias acometidas, mas também um controle rigoroso do diabetes, que por ser uma doença metabólica leva a disfunção endotelial e outros processos os quais aceleram a aterosclerose.

Segundo Kereiakes, Young, (2005) o uso de stents farmacológicos tanto o Taxus® ou Cypher® nesta nova era de tratamento, em pacientes diabéticos com doença multiarterial, demonstrou-se com eficácia quanto à diminuição da reestenose angiográfica, bem como das taxas de RLT, sugerindo uma possibilidade de mudança de conceito na abordagem destes pacientes multiarteriais. Anteriormente de indicação absoluta ao tratamento cirúrgico, para angioplastia percutânea, associando-se a este, a terapia farmacológica adjuvadora no controle rigoroso da glicemia, para obter desta maneira, melhores resultados clínicos.

Numa subanálise do estudo RAVEL, Abizaid et al. (2004) randomizaram 238 pacientes (44 pacientes com diabetes, sendo 19 pacientes tratados com stent com sirolimus e 25 com stents convencionais) e observaram o impacto do uso do stent com sirolimus em eventos cardíacos. A RLT foi analisada num acompanhamento clínico de 12 meses, observou-se zero de reestenose no grupo de sirolimus (diabéticos e não-diabéticos) comparados a 42% de taxa de reestenose em uso de

stent convencionais. A curva de sobrevida livre de eventos foi de 90%. Quando analisados os diabéticos separadamente, não se observaram taxas de RLT no grupo com sirolimus e 36% da taxa de RLT no grupo de stents convencionais. O grupo de pacientes diabéticos não foi o foco principal do estudo RAVEL, entretanto, apesar de número pequeno de pacientes diabéticos, estes resultados nos trazem uma referência, para futuros estudos clínicos envolvendo pacientes diabéticos.

Kuchulakanti et al. (2006), avaliando 1320 pacientes diabéticos consecutivos em sua instituição, prospectivamente comparou o uso de stent Taxus e Cypher, num período de 6 meses, demonstrou similaridade entre os stents quanto à eficácia e segurança em relação a novas RLT, trombose de stents e eventos cardíacos maiores (infarto e morte), em torno de 11%, 0,3%, 18% e 7% respectivamente.

O estudo FREEDOM (*Future revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease*), provavelmente o estudo de maior impacto nesse assunto, ainda em andamento, foi desenhado especificamente para pacientes diabéticos multiarteriais. Tem na sua avaliação, a opinião de um cirurgião e hemodinamicista na randomização destes pacientes. Espera-se que os resultados sejam suficientes para esclarecer os verdadeiros benefícios do uso dos stents farmacológicos nos pacientes diabéticos multiarteriais.

Apesar de reconhecidamente aceito que os pacientes diabéticos evoluem pior, esse antigo conceito de pior evolução, com altos índices de reestenose, foi com o uso de angioplastia com balão no estudo BARI, (1996). A evolução tecnológica dos stents e fármacos trouxeram resultados promissores em novas pesquisas.

Portanto, estudos randomizados, multicêntricos, específicos para pacientes diabéticos poderão avaliar a eficiência do tratamento percutâneo com stents farmacológicos, trazendo assim, um novo paradigma para o tratamento dos cardiopatas diabéticos.

No presente estudo, embora não foi especificamente delineado para análise exclusiva de pacientes diabéticos, ainda assim, os resultados corroboram os dados da subanálise do RAVEL que mostra uma boa evolução dos stents farmacológicos para os pacientes diabéticos. Não sendo o diabetes, portanto, variável que influencia a probabilidade de RLT nesta pesquisa.

Quanto à análise de implante de stents acima de 30 mm, conseqüentemente nas lesões longas, no estudo LONG-DES II STUDY, Kim et al. (2006) analisaram o uso de stents com paclitaxel (SP) e stents com sirolimus (SS) para o tratamento de

lesões longas, num estudo randomizado, multicêntrico e prospectivo com uso de stents com sirolimus ≥ 32 mm e stents com paclitaxel ≥ 26 mm em artérias coronárias nativas. O desfecho primário foi a reestenose angiográfica aos 6 meses. Para ambos os stents, os pacientes possuíam características clínicas e aspectos das lesões semelhantes. Observaram-se taxas de reestenose baixas para ambos os stents, com maior significância para o SS em torno de 3.3%, baixos índices de RLT em nove meses, 2,4% em SS e 7,2% no SP. Este estudo demonstrou que os stents farmacológicos têm boa evolução em lesões longas, e observou-se melhor evolução do stent com sirolimus.

Neste presente estudo o implante de stents até 30 mm se deu em 67,87% e a maior parte foram lesões mais complexas, do tipo B2/C pela definição da força tarefa AHA/ACC, lesões longas, acima de 20 mm, 41,49% e entre 10-20 mm, 39,57% e poucas lesões curtas eram curtas. Nesta casuística de pacientes consecutivos, implante de stent > 30 mm não foi variável que influencia a probabilidade de RLT. Demonstrando resultados concordantes com a literatura (Kim et al, 2006) que os stents farmacológicos evoluem satisfatoriamente nas lesões longas no acompanhamento clínico de um ano.

Em relação ao implante de stents com diâmetro abaixo de 2,5mm, portanto, em vasos finos, no estudo ISAR-SMART, Mehili et al. (2006) avaliaram o uso de stents farmacológicos em 360 pacientes com artérias com diâmetro $\leq 2,8$ mm que receberam por randomização stents com paclitaxel (SP) ou sirolimus (SS). Comparando-se entre eles desfechos primários de perda tardia intra stent e desfechos secundários de reestenose angiográfica e necessidade de RLT. Acompanhamento angiográfico foi realizado em 87% dos pacientes. Perda tardia foi maior em SP que SS, reestenose angiográfica ocorreu em 19% das lesões em SP e 11,4% em SS, e necessidade de RLT em 14,7% em SP e 6,6% em SS. Demonstrando melhores resultados com SS em pacientes com artérias coronárias de diâmetro menor.

Ardissimo (2004) apresentou no estudo SES-SMART, uma redução significativa da reestenose angiográfica em vasos pequenos (2,2 mm) utilizando stents com sirolimus comparado ao uso de stents convencionais. Análise angiográfica demonstrou reestenose de 9,8% nos grupo com sirolimus e 53,1% no grupo de stents convencionais. A taxa de RLT foi de 7% no grupo com sirolimus e 19,3% no grupo controle.

Méier et al. (2006) num estudo multicêntrico, prospectivo compararam os resultados de perda tardia em lesões de artérias de novo (diâmetro de vaso entre 2.25 -2.75 mm, comprimento de ≥ 15 a ≤ 30 mm). Avaliação em oito meses após a implantação de stents com sirolimus (SS) com os dados do estudo SIRIUS (stent com sirolimus-cypher e com stent convencional (SC)). RLT de 0% em SS vs. 13,2% em SC e 4.6% em stent cypher, demonstrando superioridade do SS vs. SC em termos de perda tardia após 8 meses do implante dos stents em artérias de fino calibre.

Neste presente estudo, por não ser randomizado, pacientes selecionados de um único serviço, não se observou como possível variável que influencia probabilidade de novas revascularizações, artérias de menor calibre ($\leq 2,5$ mm). Eventualmente, um estudo com um maior número de pacientes, acompanhamento clínico e angiográfico a longo prazo, poderão esclarecer melhor a evolução nestes casos.

Outro aspecto relevante quanto às características das lesões que podem ser indicadores de RLT, são as lesões em bifurcação.

Tsuchida et al. (2007) na subanálise do ARTS II na avaliação de lesões em bifurcações na evolução de um ano, num total de 607 pacientes, onde 324 pacientes apresentaram pelo menos uma bifurcação (465 lesões), o grupo de pacientes com bifurcação foi associado a lesões e características dos procedimentos mais complexos. Naquele estudo, não se observou diferenças significativas nas taxas de eventos cardíacos maiores entre os grupos de pacientes com lesões ou não em bifurcações, apesar de não haver acompanhamento angiográfico, a presença de bifurcações não afetou eventos cardíacos (morte, IAM, RLT, RVA) em um ano.

Neste presente estudo as lesões em bifurcações apresentaram resultados próximos à significância estatística, $p < 0,06$ para a ocorrência de RLT. Não foram analisados eventos cardíacos maiores. Chen et al. (2007) avaliaram eventos cardíacos em lesões em bifurcação com uso de SP e SS, 112 pacientes, 226 lesões, análise angiográfica em 46 pacientes demonstrou reestenose em oito deles (7,14%), RLT em cinco pacientes (4,46%), um paciente submetido à revascularização miocárdica. Reestenose em paclitaxel, cinco (5/18-27,8%), sirolimus, dois (2/17, 11,8%) e firebird (stent com sirolimus) um (1/11, 9,1%). Taxa total de reestenose angiográfica de 17,4%. Taxas de reestenose mais altas comparativamente com grandes estudos com stents farmacológicos, onde as taxas giram em torno de 10%.

Possivelmente, novas malhas de stents, desenhos específicos para bifurcações, bem como novas técnicas do procedimento surgirão para a melhor abordagem destas lesões.

Outros autores, entretanto, Thuesen et al. (2006) no estudo SCANDSTENT analisaram uso do stent com sirolimus em lesões complexas como bifurcações, estudo randomizado, controlado comparando uso de stent convencional (SC) com stents com sirolimus (SS) em 126 pacientes, o SS reduziu as taxas de reestenose de 28,3% para 4,9% no ramo principal e de 43,3% para 14,8% nos ramos secundários ($p < 0,01$). Além de menores taxas de eventos cardíacos maiores de 9% vs. 28% comparados com SC, trombose de stents foi observado em 0% vs. 9% (SC) ($p < 0,02$), demonstrando bons resultados do stents sirolimus na abordagem de lesões em bifurcações.

Nesta nossa casuística 36,87% das lesões que apresentaram RLT foram em bifurcações. Talvez um número maior de pacientes neste estudo, possa trazer resultados estatisticamente significantes, fazendo com que este aspecto da lesão seja ainda mais considerado no momento do tratamento percutâneo.

Yanagi et al. (2007) observaram em seu estudo, buscando encontrar possíveis preditores de revascularização da lesão tratada, pacientes mais graves como hemodiálise, revascularização miocárdica prévia e lesões ostiais, estenoses do diâmetro mais importantes como preditores de RLT. Semelhantemente, neste estudo para a ocorrência de RLT, a característica das lesões em bifurcação, as quais têm semelhança com lesões ostiais, esteve com níveis próximos à significância estatística.

A questão concernente a pior evolução das lesões em bifurcações, pode estar relacionada à maior inflamação nos bordos, bem como sobreposição das malhas destes stents. Diversos autores relacionam presença de inflamação dos stents farmacológicos.

Virmani et al. (2002) demonstraram em estudos nos pacientes com implante de stents com paclitaxel Qua DS-QP2 e polímero associado, avaliação em 12 meses, feita a análise patológica dos espécimes coletados por aterotomia e observado pela microscopia eletrônica. O tecido reestenótico estava composto de matriz rico em proteoglicanos e colágeno tipo III entremeando as células musculares lisas, fibrina estava focalmente presente adjacente às estruturas do stent, macrófagos CD68 e linfócitos T adjacentes às áreas ricas em fibrina, grandes áreas

de inflamação crônica. Estes achados patológicos indicam recuperação tardia, com incompleta endotelização do vaso e que possivelmente o polímero induziu a inflamação crônica.

Toutuzas, Colombo, Stefanadis, (2000) fazem uma importante revisão sobre a inflamação e reestenose após ATC. Os autores descrevem nos estudos patológicos, que na fase inicial pós-implante do stents, o trombo mural é formado, seguido de uma invasão de células musculares lisas, linfócitos T e macrófagos. Esta neo-intima inicial que recobre o stent contém matriz extracelular. Posteriormente há aumento da matriz extracelular e, portanto, hiperplasia neointimal, demonstrando expressão da atividade local de macrófagos. Os autores revisam diversos estudos demonstrando inflamação no processo de reestenose, através de aumento de citocinas, interleucinas IL1, IL-6, amilóide sérica, monócitos, macrófagos, linfócitos T, alterações genéticas como polimorfismo de IL-1ra como fator protetor de menor reestenose, principalmente em jovens.

Ljsselmuiden et al, 2003 comparou a pré-dilatação com balão com implante direto de stent (convencional) com taxas similares de reestenose e MACE aos seis meses. Demonstrou que o aumento basal da Proteína C - Reativa foi um preditor independente de eventos adversos e reestenose a longo prazo após implante de stent. Demonstrando que existe uma reação inflamatória associada ao processo de reestenose.

Alguns estudos surgiram, na tentativa de minimizar os efeitos inflamatórios, com intuito de prevenir a reestenose. O estudo IMPRESS (Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery stent Implantation) realizado por Versaci et al. (2002), fez uso de prednisona para prevenção de reestenose, selecionou pacientes pós ATC com níveis aumentados de PCR, estes foram randomizados para receberem prednisona ou placebo por 45 dias. As taxas de RLT em 6 meses e perda luminal foram menores no grupo do tratamento com prednisona. Estimativa de sobrevida livre de eventos em 12 meses foi favorável para o grupo prednisona.

Sousa et al (2007), analisaram num amplo registro institucional de um serviço brasileiro, o DESIRE (Drug Eluting Stents in the Real World), onde foram incluídos 2043 pacientes consecutivos de um serviço, em uso de stent Taxus® e Cypher®. Observaram taxas de eventos cardíacos maiores de 8,6%, novas revascularizações de 3,3%, óbitos 2,51% e infartos do miocárdio em 2,8% dos pacientes, resultados

bastante semelhante a da literatura sobre os stents farmacológicos. Apesar dos resultados serem de um registro e não de estudo randomizado, multicêntrico, mas vem corroborar com a literatura científica que vem demonstrando, a efetividade e segurança dos stents farmacológicos.

A busca de variáveis que influenciam a revascularização da lesão tratada é importante para o manejo adequado dos pacientes que se submetem a angioplastia percutânea com uso de stents farmacológicos. Desde o surgimento destas endopróteses associados a polímero e fármacos, inúmeros estudos científicos emergiram para demonstrar a efetividade deste tratamento, bem como a segurança. (Stone et al, 2007).

Através deste presente estudo, pudemos demonstrar a efetividade dos stents farmacológicos na prática do mundo real, em tratar as coronariopatias, com sobrevida livre de eventos em torno de 90% e índices de revascularização da lesão alvo em torno de 9%, resultado este concordante com a literatura.

Encontramos apenas uma tendência à significância estatística para as lesões localizadas em bifurcações como possível variável que influencia a probabilidade de RLT, portanto, merecendo uma maior reflexão na abordagem, quanto à necessidade de tratamento percutâneo ou apenas no tratamento clínico medicamentoso.

Neste presente estudo não se evidenciou nenhuma característica clínica como variável que influencia a probabilidade da revascularização da lesão tratada, demonstrando bons resultados com o uso de stents farmacológicos no tratamento das coronariopatias obstrutivas.

Mais estudos associando-se uso de marcadores específicos de inflamação local, com pacientes randomizados, controlados, com ou sem diabetes, com lesões complexas ou não e outros aspectos relevantes, poderão assim contribuir para melhor compreendermos os efeitos vasculares dos stents farmacológicos.

Novas tecnologias relacionadas ao material dos stents, metálicos ou absorvíveis, malhas específicas desenhadas para uso em bifurcações, com polímeros biodegradáveis e novos fármacos, farão com que a cardiologia possa manter os corações de médicos e pacientes esperançosos de continuar pulsando para a vida.

6 CONCLUSÃO

- 1) Stents farmacológicos apresentam boa efetividade na redução da necessidade da revascularização da lesão tratada nos pacientes.
- 2) Verificou-se incidência de 9,3% de revascularização da lesão tratada neste estudo.
- 3) Não se observou nenhuma possível variável que influencia a probabilidade de ocorrência de revascularização da lesão tratada.

7 ANEXOS

ERASTO GAERTNER

HOSPITAL ERASTO GAERTNER
INSTITUTO DE BIO ENGENHARIA
INSTITUTO DE REABILITAÇÃO
CENTROS DE PROJETOS DE ENSINO E PESQUISA
REDE FEMININA

Curitiba, 19 de dezembro de 2006.

Chiu Yun Yu Braga
Pesquisadora Responsável
Prezada Sra,,

Gostaríamos de informar que o projeto de pesquisa intitulado como **“Preditores de Reestenose em Pacientes Coronarianos Submetidos a Angioplastia Percutânea Coronariana com Stents Farmacológicos”**, cujo número de protocolo é **P2. n° 1435**, e tem como pesquisadora responsável V. Sa. foi avaliado pelo Comitê de Ética em **Pesquisa e aprovado.**

Solicitamos que seja enviado um relatório semestral informando sobre o andamento do projeto e ao término do trabalho um relatório final, para darmos fechamento ao projeto. Cada alteração realizada no projeto deve ser comunicada imediatamente ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Sem mais agradecemos a atenção e colocamo-nos a disposição para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,



Dr. Jordan Zanetti Silva
Coordenador do CEP

Membros do CEP:

Dra. Ana Luiza Gomes de Moraes Wiermann — Médica Especialista
Enfª Ana Paula Hey — Enfermeira Especialista
Enfª Andréa Wulf Pereira de Melo Tratch — Enfermeira Especialista
Enfª Angelita Visentin — Enfermeira Especialista
Dr. Ariovaldo Donizetti de Abreu — Fisioterapeuta Especialista
Dra. Clarice Nana Yamanouchi — Médica Especialista
Dinarte ORLTndi — Estatístico Especialista
Wanda Aparecida Silva — Representante da Comunidade

Dr Gyl Henrique Albrecht Ramos — Médico Especialista e Mestre
Iolanda Galvão — Psicóloga Clínica
Dr João Antonio Guerreiro — Médico Especialista
Dr. Jordan Zanetti Silva — Médico e Advogado
Jose Carlos Wiederkehr Administrador de Empresas
Dra. Paola Andréa Galbiatti Pedruzzi – Médica Especialista
Enfª Edenice de Oliveira – Enfermeira Especialista

R. Dr. Ovande do Amaral, 201 - Jardim das Américas
Curitiba/PR/Brasil CEP 81.520-060
Fone: 55 41 3361-5000
<http://www.erastogartner.com.br>

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL trial. *Eur Heart J* 2004; 25:107-112.

Abizaid A, Leon MB. Drug-Eluting Stent: Basic Science. Compendium of Interventional Cardiovascular Medicine, a Digital Library. TCT 2004. cd 8

Ankeney JL. To use or not to use the pump oxygenator in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1975;19:109-9.

Ardissimo D. ACC 53rd Annual Scientific Session: Late-breaking clinical trials, session 22. Presented March 7, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. <http://www.datasus.gov>.

Baim DS, Cutlip DE, O'Shaughnessy CD, Hermiller JB, Kereiakes DJ, Giambartolomei A et al. for the NIRVANA Investigators. Final results of a randomized trial comparing the NIR Stent to the Palmaz-Schatz Stent for Narrowings in Native Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 2001; 87:152–156.

Baldus S, Köster R, Elsner M. Treatment of aortocoronary vein grafts with membrane covered stents: a multicenter surveillance trial. *Circulation* 2000; 102:2024-7.

Becker A, Bos G, De Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10 year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003; 24:1406-1413.

Berger PB, Steinhilber S. Clinical Implications of Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (PCI-CURE) Study A US Perspective. *Circulation* 2002; 106(17):2284-7.

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, and for the CLASSICS Investigators Double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a Loading Dose in Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624 - 629.

Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary artery stents: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138:777-86

Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336(12):1276–1282

Camenzind E. Safety of drug-eluting stents: insights of meta analysis (accessado Fevereiro 9, 2007 no <http://www.escardio.org/knowledge/congresses>.

Chen JL, Gao RL, Yang YJ, Qiao SB, Qin XW, Yao M et al. Short and long-term outcomes of two drug-eluting stents in bifurcation lesions. *Chin Méd J* 2007;120:183-6.

Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G et al. Intracoronary Stenting Without Anticoagulation Accomplished With Intravascular Ultrasound Guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676 - 1688.

Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S et al. Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow- and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Artery Lesions. *Circulation* 2003; 108: 788 – 794

Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR, Vassilis Spanos J et al. Randomized Study to Evaluate Sirolimus-Eluting Stents Implanted at Coronary Bifurcation Lesions. *Circulation* 2004; 109: 1244 - 1249.

Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, HO KKL, Popma JI, Carrozza JP et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-2089.

Dangas G, Ellis SG, Shlofmitz R, Katz S, Fish D, Martin S et al. For the TAXUS-IV Investigators. Outcomes of Paclitaxel-Eluting Stent Implantation in Patients with Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1186 –92

Dibra A, Kastrati A, Mehilli J. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-670. ISAR diabetes

Drogas antimitóticas en Cardiología Intervencionista. El comienzo del éxito en la resolución de la reestenosis. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003; 32: 406-410

Educational content offered by the Cardiovascular Research Foundation. Drug-Eluting Stent: Clinical Trials, CD9. TCT 2004

Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel and drug-eluting stent: a TAXUS II, IV,V and VI metanalysis of 3445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol* 2007 13;49(10) 1043-51

Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W et al. Maintenance of Long-Term Clinical Benefit With Sirolimus-Eluting Coronary Stents. Three-Year Results of the RAVEL Trial *Circulation* 2005;111:1040-1044.

Favaloro RG. Saphenous vein autograph replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968;33:5-11

Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I. et al. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease the Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.

Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yi MY, Moussa I, Weisz G et al. Stent Underexpansion and Residual Reference Segment Stenosis Are Related to Stent Thrombosis After

Sirolimus-Eluting Stent Implantation An Intravascular Ultrasound Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:995– 8.

Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S et al. Inhibition of Intimal Thickening After Balloon Angioplasty in Porcine Coronary Arteries by Targeting Regulators of the Cell Cycle. *Circulation* 1999; 99: 2164 – 2170.

Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004;109:487-493

Gordon AF, Tony Y. Avades TY. The mechanisms of coronary restenosis: insights from experimental models. *I J Exp Pathol* 2000; 81: 63-88.

Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U et al. TAXUS I: Six- and Twelve-Month Results From a Randomized, Double-Blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions. *Circulation* 2003; 107: 38 – 42

Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301:61-8.

Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Chiu Wong et al. Outcomes with the Polymer-Based Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent in Patients with Diabetes Mellitus The TAXUS-IV Trial for the TAXUS-IV Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1172–9

Holmes DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ et al. Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial A Randomized Trial of a Sirolimus-Eluting Stent Versus a Standard Stent in Patients at High Risk for Coronary Restenosis. *Circulation* 2004;109:634-640

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Franz-Josef Neumann et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation* 2001; 103:2816-2821

Katritsis DG, Korovesis S, Karvouni E, Giazitzoglou E, Theodorou S, Kourotas G et al. Direct versus predilatation drug-eluting stenting: a randomized clinical trial. *J Invasive Cardiol* 2006; 18:475-9.

Kereiakes DJ, Young JJ. Percutaneous coronary revascularization of diabetic patients in the era of drug-eluting stents. *Rev cardiovasc Med* 2005; Suppl 1:248-58.
Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee W et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006;114:2148-2153.

Kovar LI, Monrad S, Sherman W, Kunchithapatham S, Ravi K, Gotsis W et al. A randomized trial of stenting with or without balloon predilatation for the treatment of coronary disease. *Am Heart J* 2001:142-9.

Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Clavijo L, Wolfram R, Mishra S et al. Sirolimus-eluting stents versus Paclitaxel-eluting stents in the treatment of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006 Jul;15;98(2):187-92

Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD, Moore PB, Dean LS, Raizner AE et al. Randomized comparison of GR-II stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. *Circulation* 2000; 19:102(12):1364-8.

Lansky A, Costa RA, Mintz GS. For the DELIVER Clinical Trial Investigators Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions Angiographic follow-up of the DELIVER Clinical Trial. *Circulation* 2004; 109:1948-1954.

Lemos PA, Serruys PW, Domburg RTV, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A, et al. Unrestricted Utilization of Sirolimus-Eluting Stents Compared With Conventional Bare Stent Implantation in the "Real World" The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 2004; 109:190-195.

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Kalon K.L. Ho et al. A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens after Coronary-Artery Stenting. For The Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71.

Ljsselmuiden AJJ, Serruys PW, Scholte A, Kiemeneij F, Slagboom T, Wieken LR et al. Direct coronary stent implantation does not reduce incidence of in-stent restenosis or major adverse cardiac events. *Eur Heart J* 2003; 24:421-429.

Maresta A, Varani E, Balducelli M, Varbella F, Lettieri C, Uguccioni L et al. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol* 2008 1;101(11):1560-6.

Marx SO, Marks AR. Bench to Bedside the Development of Rapamycin and Its Application to Stent Restenosis. *Circulation* 2001; 104:852-855

Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A, et al. Randomized trial of paclitaxel and sirolimus eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006; 27(3):260-266.

Meier B, Sousa E, Guagliumi G, Branden KVD, Grenadier E, Windecker S et al. Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; 151:1026.e1-1026.e7.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JED, Fajadet JM, Hayashi EB, Perin M et al. For The Ravel Study Group. A randomized comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80.

Mose JW. ACC 53rd Annual Scientific Session: Late-breaking clinical trials, session 22. Presented March 7, 2004.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery, for the SIRIUS Investigators* N Engl J Med 2003; 349:1315-23.

Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G et al. Outcomes With the Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With Acute Coronary Syndromes Analysis From the TAXUS-IV Trial J Am Coll Cardiol 2005;45:1165-71.

Nikol S, Huehns TY, Hofling B. Molecular biology and post-angioplasty restenosis. Atheros 1996 Jun; 123(1-2):17-31.

Nunes G, Sousa AGMR, Tanajura LFL et al. Oclusão aguda após angioplastia coronária: manuseio precoce e evolução tardia. Arq Bras Cardiol 1993; 6:399-403

Ong AT, Serruys PW, Aoki J. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1135-1141

OMS- Organização Mundial de Saúde disponível em: <http://www.who.int/en/>

OPAS-Organização Panamericana de Saúde disponível em: <http://www.opas.org.br/>

Palmaz JC, Sibbit RR, Reuter SR, TIO FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study: work in progress. Radiology 1985; 156:73-7.

Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK et al. ASPECT. Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical trial. A Paclitaxel-Eluting stent for the prevention of coronary restenosis. N Engl J Med 2003; 348:1537-45

Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G et al. Randomized Trial of High Loading Dose of Clopidogrel for Reduction of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Coronary Intervention Results From the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) Study* Circulation 2005; 10.1161 – 01.

Rowinsky EK, Donehower RC. Drug Therapy: Paclitaxel (Taxol). N Engl J Med 1995; 332(15):1004-1014.

Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). J Am Coll Cardiol 2004; 43:1110-1115.

Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Deforet MF, Gupta S, Bassand JP. Predictors of event-free survival after repeat intracoronary procedure in-stent restenosis. Eur Heart J 2000; 21:754-762.

Sluter M, Schofer J. Direct stenting with sirolimus-eluting stents. *Am Heart Hosp J* 2005; 3:182-6.

Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). For the E-SIRIUS Investigators. *Lancet*, 2003 ;362: 1093-1099.

Série Monografias Dante Pazzanese Editores Amanda G. M. R. Souza, Leopoldo S. Piegas e Jose Eduardo M. R. Souza. São Paulo Editora Revinter 2000 Vol 1 capitulo 1- pág 3-16

Serruys PW, Jaegere PD, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease for The Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 1994 331:489-495.

Serruys PW, Hout BV, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II), for the Benestent Study Group*. *Lancet* 1998; 352: 673–81

Serruys PW, Ong ATL, Morice M-C. Arterial Revascularisation Therapies Study. II. Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointerv* 2005; 1:147-56 ARTS II

Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macayas C, Vrolix M et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J* 1999; 20:58-69.

Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354:483-95.

Seung-Jung P, Won HS, Ho DS, Raizner AE, Seong-Wook P, Myeong-Ki H et al. A Paclitaxel-Eluting Stent for the Prevention of Coronary Restenosis *N Engl J Med* 2003; 348:1537-45.

Shi Y, Pieniek M, Ali Fard, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A et al. Adventitial Remodeling After Coronary Arterial Injury. *Circulation* 1996;93:340-348.

Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316:701-6.

Silber S, Hamburger J, Grube E, Pfisterer M, Belardi J, Webb J et al. Direct stenting with taxus stents seems to be as safe and effective as with predilatation. A pos hoc analysis of TAXUS II. *Herz* 2004; 29:171-80.

Sousa AGMR, Costa Júnior JR, Moreira A, Cano MN, Andrade GAM, Abizaid AAC et al. Evolução clínica tardia dos stents farmacológicos .Segurança e eficácia até cinco anos do registro DESIRE. Rev Bras Cardiol Invas 2007;15 (3) 221-227

Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF et al. Lack of Neointimal Proliferation After Implantation of Sirolimus-Coated Stents in Human Coronary Arteries: A Quantitative Coronary Angiography and Three-Dimensional Intravascular Ultrasound Study. Circulation 2001; 103: 192 - 195.

Suselbeck T, Turkoglu A, Lang S, Krause B, Kraleov S, Haghi D et al. Direct versus conventional stent implantation in patients with acute coronary syndrome just before the revascularization of drug-eluting stents. Int J Cardiol 2005;105:85-9.

Sousa E, Costa MA, Tuzcu EM, Yadav JS, Ellis S. New Frontiers in Interventional Cardiology. Circulation. 2005; 111:671-681.

Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip D, Serruys P. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents. N Engl J Med 2007; 356:989-97.

Steller C, Allemann S, Egger M, Windecker S, Meier B, Diem P. Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials. Heart 2006; 92:650-657.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. For the TAXUS-IV Investigators One-Year Clinical Results With the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent: The TAXUS-IV Trial. Circulation 2004; 109: 1942 - 1947.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann Jt et al. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease for the TAXUS-IV Investigators. N Engl J Med 2004; 350:221-31.

Stone G. Slow-rate release polymer-based paclitaxel-eluting stent compared with bare stent in patients with single complex coronary lesions [slides]. Presented at American College of Cardiology Scientific Sessions 2005. 11 diapositivos, color. <http://www.clinicaltrialresults.org/Files/shows>

Stone G, Moses J, Stephen E, Scofer J, Colombo A, Schampaert E et al. Safety and Efficacy of sirolimus and paclitaxel coronary stents. N Engl J Med 2007; 356(10):998-1008.

Suzuki T, Kopia G, Hayashi SI, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R et al. Stent-Based Delivery of Sirolimus Reduces Neointimal Formation in a Porcine Coronary Model. Circulation 2001; 104: 1188 - 1193.

Tamai H, Igaki K, Kyo E. Initial and 6 months results of biodegradable poly-L-Lactic acid coronary stents in humans. Circulation 2000;102:399.

Tan HC, Lim YT, Rosli TLA, Slim KH, Tan KH, Lee CH et al. Direct stenting compared to conventional stenting in diabetic patients undergoing elective angioplasty for coronary artery disease (DECIDE): a multicenter, open label, randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J* 2004; 148:1007-11.

Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Grube E, Guagliumi G, Wilhelm Urbaszek W et al. Antonio Colombo for the TAXUS II Study Group. Incomplete Stent Apposition After Implantation of Paclitaxel-Eluting Stents or Bare Metal Stents: Insights From the Randomized TAXUS II Trial. *Circulation* 2005; 111: 900 - 905.

Thuesen L, Kellbaek H, Klovgaard L, Helqvist S, Jorgensen E, Aljabbari S et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the stenting coronary arteries in non-stress/benestent disease trial (SCANDSTENT). *Am Heart J* 2006; 152:1140-5.

Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2004; 35:1679-1687.

Tsuchida K, Colombo A, Lefèvre T, Oldroyd KG, Guetta V, Guagliumi G et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial revascularization therapies study part II (ARTS II). *Eur Heart J* 2007; 28:433-442.

Trapp NS, Bisrya R. Placement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator. *Ann Thorac Surg* 1975; 19:1-5

Van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, Van Beusekom HMM, Serruys PW, Holmes DR et al. Marked Inflammatory Sequelae to Implantation of Biodegradable and Nonbiodegradable Polymers in Porcine Coronary Arteries. *Circulation* 1996; 94: 1690 - 1697.

Versaci F, Gasparone A, Tomai F. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1935-42.

Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Montorfano M, Farb A et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivative-eluting polymer stents system in humans. *Circulation* 2002; 106:2649-2651.

Weissman NJ, Ellis SG, Grube E, Dawkins KD, Greenberg JD, Mann T, et al. Effect of the polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Express stent on vascular tissue responses: a volumetric intravascular ultrasound integrated analysis from the TAXUS IV, V, and VI trials. *Eur Heart J*. 2007 28(13):1574-82.

Windecker S. SIRTAX Trial. Sirolimus-eluting Stent compared with Paclitaxel-eluting Stent for Coronary Revascularization [slides]. Presented at American College of Cardiology Scientific Sessions 2005. 7 diapositivos, color Scientific Sessions 2005. <http://www.clinicaltrialresults.org/Files/shows>

Yanaga D, Shirai K, Mori K, Ike A, Costantini CO, Costantini CR et al. Possible predictors of target lesion revascularization after drug-eluting stent. *J Cardiol* 2007;49:63-7.

Zheng H, Barragan P, Corcos T . Clinical experience with a new biocompatible phosphorycholine-coated coronary stent. *J Invas Cardiol* 1999; 11(10): 608-14.

FONTES CONSULTADAS

Normatização para apresentação de dissertações e teses - Aprovada pela Comissão de Pós-Graduação em 13 de Julho de 2004 da FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO - PÓS-GRADUAÇÃO

Formatação da tese pelo estilo de ordem alfabética.

Nomina Anatômica

RESUMO

Efetividade do uso de stents farmacológicos em pacientes coronarianos num serviço especializado de cardiologia em Curitiba-Paraná. (Tese de Doutorado, 2008).

As doenças cardiovasculares coronarianas (DCV) representam uma das maiores causas de mortalidade mundiais. O tratamento intervencionista das coronariopatias obstrutivas é bem estabelecido através de angioplastia percutânea transluminal coronariana (ATC) com uso de stents farmacológicos como TAXUS® e CYPHER®. A ocorrência da revascularização da lesão tratada (RLT) no seguimento clínico está associada à avaliação da eficácia dos stents farmacológicos. O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade do uso dos stents farmacológicos, através da incidência da revascularização da lesão tratada no seguimento clínico destes pacientes e identificar possíveis variáveis que influenciam a probabilidade de revascularização da lesão tratada. Foi selecionado 203 pacientes consecutivamente do período de julho de 2002 a janeiro de 2005 do Hospital Cardiológico Costantino Costantini, Curitiba, Paraná, Brasil. Pacientes com disfunção ventricular, insuficiência renal foram excluídos. Após implante de stents farmacológicos, acompanhamento clínico dos pacientes por aproximadamente um ano para a ocorrência de RLT. Análise estatística utilizou-se de regressão logística múltipla, curva de sobrevida livre de eventos de acordo com Kaplan-Meier, teste t de Student e teste de Fischer com significância estatística para o valor de $p < 0,05$. Neste estudo, 203 pacientes (470 lesões); 171 pacientes (p) eram do sexo masculino, 54 p diabetes mellitus, 40 p tabagistas, 127 p dislipidêmicos, 79 p com história familiar, 49 p com angina estável, 58 p com angina instável, 6 p com infarto agudo do miocárdio, 85 p assintomáticos. Nas características das lesões (l) 77,45% foram B2/C (AHA/ACC), 41,49% (l) foram > 20 mm, 81,91%(l) com angulação $< 45^\circ$. Taxus foi implantado em 73,62% dos pacientes. Em 381 (l) (81,96%) com stents com diâmetro > 2.5 mm. Comprimento de stent < 30 mm em 67,87% das lesões. Média de 2,3 stents por paciente. Após acompanhamento, 19 pacientes (9,3%) submeteram-se a RLT. Na análise multivariada pela regressão logística, apenas a característica da lesão em bifurcação apresentou tendência à significância estatística com $p < 0,06$. Concluimos, que os stents farmacológicos apresentam boa efetividade na redução da necessidade da revascularização da lesão tratada nos pacientes, observaram-se taxas de 9,3% de revascularização da lesão tratada neste estudo e não se identificou possível variável que influencia a probabilidade de ocorrência de revascularização da lesão tratada.

Palavras chaves: stents farmacológicos, revascularização miocárdica, efetividade, seguimentos.

ABSTRACT

Effectiveness of use of drug-eluting stents in coronary patients in a specialized center of Curitiba-Paraná. (Thesis of Doctorate, 2008).

The coronary heart diseases represent the major cause of mortality worldwide. The interventional treatment of coronary obstructive diseases is well established through percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with drug eluting stents (DES) like TAXUS ® and CYPHER®. The occurrence of target lesion revascularization (TLR) in clinical follow-up is associated to evaluate the efficacy of drug-eluting stents. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of use of drug-eluting stents, through rates of TLR in the clinical follow-up and to identify possible variables which influence the probability of TLR. In this study, 203 patients selected consecutively from the period of July 2002 until January 2005 from Cardiologic Hospital Costantino Costanini, Curitiba, Paraná, Brasil. Patients with ventricular dysfunction, renal insufficiency, were excluded. After implantation of DES, clinical follow-up of the patients at least one year for the occurrence of TLR. Statistical analysis performed using multiple logistic regression, survival curves according Kaplan-Meier, t Student's test and test of Fisher, p value <0.05 was considered significant. In our study group, 203 patients (470 lesions); 171 patients (p) were male, 54 p diabetes mellitus, 40 p smokers, 127 p hyperlipidemia, 79 p familial history, 49 p stable angina, 58 p unstable angina, 6 p acute myocardium infarction, 85 p asymptomatic. In the lesions characteristics (l) 77,45% were B2/C (AHA/ACC), 41,49% (l) were > 20 mm, 81,91%(l) have angulations <45°. Taxus were implanted in 73,62% of patients. 381 (81,96%) stents diameter > 2.5 mm. Length of the stent <30 mm in 67,87%. Average of 2,3 stents per patient. After follow-up, 19 patients (9,3%) were submitted TLR. In multivariate logistic regression statistical analysis, only lesion characteristic in bifurcation was near statistical significance p<0.06. In conclusion, drug-eluting stents are effective in reducing the need for target lesion revascularization, rates of 9,3% of TLR and none possible variable which influence the probability of target lesion revascularization.

Key words: drug eluting stents, myocardial revascularization, effectiveness, follow-up.

término	FATORES DE RISCO										Clínica										LESÕES ASSOCIADAS										CARACTERÍSTICA DA LESÃO														
	IDADE	EXO	MABET	BAGIS	IPIDE	FAM	HAS	ina	Estigma	Instana	AtLASS	IAM	intoma	ARTEFI	ARTLAO	STENIA	inc	ARTERIA	MENTO DA ARTE	TIPO	DE	EXCENTR	FURCA	OSTIAL	CALCIOL	RCER.																			
10	01/02/06	79	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	0	1	CYPHER	1	DA	DA	RS	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
10	01/02/06																	CYPHER	1	CD	CD	B1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
15	01/02/06	61	1	0	0	1	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	1	CYPHER	1	CD	CD(1/3 médio)	C	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							
15	01/02/06																	CYPHER	1	CD	CD(proximal)	C	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
16	01/02/06	64	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	CYPHER	1	MGCX	1ºMGCX	B2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
16	01/02/06																	CYPHER	1	DG	DG	B2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
20	01/02/06	62	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	CYPHER	1	TCE	TCE	B2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
20	01/02/06																	CYPHER	1	DA	DA	C	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
24	01/02/06	76	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	0	1	CYPHER	1	DA	DA	B1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
24	01/02/06																	CYPHER	1	CX	CX	B1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
24	01/02/06																	CYPHER	1	CD	CD	B1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
27	01/02/06	73	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	1	CYPHER	1	DG	DG	B1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
27	01/02/06																	CYPHER	1	DA	DA	B2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
28	01/02/06	59	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	CYPHER	1	DG	DG	B2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
29	01/02/06																	CYPHER	1	DA	DA	B2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
32	01/02/06	54	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	0	1	CYPHER	1	DA	DA(1/3médio)	RB	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
32	01/02/06																	CYPHER	1	DA	DA(proximal)	B2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
35	01/02/06	74	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	1	CYPHER	1	CX	CX	B1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
35	01/02/06																	CYPHER	1	AVCX	AVCX	B2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
35	01/02/06																	CYPHER	1	BYPASS	BYPASS	C	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
37	01/02/06	78	1	0	1	0	1	1	0	1	0	RC	0	0	0	0	1	CYPHER	1	DA	DA	B2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
37	01/02/06																	CYPHER	1	CD	CD	B2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
41	01/02/06	48	1	0	0	1	1	1	1	0	0	2	0	0	0	0	1	CYPHER	1	DA	DA	B2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
41	01/02/06																	CYPHER	1	DG	DG	B2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
42	01/02/06	63	1	0	0	1	1	0	1	0	0	3	0	1	0	1	1	CYPHER	1	PSCX	PSCX	B2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
42	01/02/06																	CYPHER	1	CD	CD(1/3 médio)	C	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
42	01/02/06																	CYPHER	1	CD	CD(proximal)	C	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
43	01/02/06	57	1	0	1	0	1	0	1	0	0	3	0	0	1	0	0	CYPHER	1	DA	DA(proximal)	B2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
43	01/02/06																	CYPHER	1	DA	DA(1/3 médio)	B2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
46	01/02/06	44	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	CYPHER	1	DA	DA	B2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
46	01/02/06																	CYPHER	1	DP/CD	DP/CD	B2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
46	01/02/06																	CYPHER	1	DP/CD	DP/CD	B2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
48	01/02/06	73	1	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1	CYPHER	1	DA	DA	C	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
48	01/02/06																	CYPHER	1	DGLIS	DIAGONALIS	B2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
52	01/02/06	43	0	1	0	1	0	1	0	1	0	3	0	0	0	1	1	CYPHER	1	DA	DA(proximal)	B2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
52	01/02/06																	CYPHER	1	DA	DA(1/3 médio)	B2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	01/02/06																	CYPHER	1	DG	DG	B2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	01/02/06	60	0	1	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	1	0	0	CYPHER	1	DA	DA(1/3 médio)	RS	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
53	01/02/06																	CYPHER	1	DA	DA(proximal)	RS	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	01/02/06	43	0	1	0	0	0	0	0	1	0	PG	0	0	1	0	0	CYPHER	1	DA	DA(1/3médio/distal)	RS																							

CÃO	ROMB	PRE DILATAÇÃO			STENT				HIPEREXPANSÃO												
		< 10mm	10 - 20mm	>20mm	TAM LESAO	GRA90	GRA#	GRAI	grau lesao	PRE	NTES DCT	AMANHOMPR	IMPRESSÃO	TAMANHO	am_ste	RIMOMPR	RES	LIBIAMANHO	POPRIMENT	CSSÃO	TLR
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	18	0	12	3,00	13	18	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	33	1	10	2,75	18	18	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	C	0	3,00	1	33	1	12	3,00	18	20	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	C	0	3,00	1	18	0	12	3,00	18	20	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	18	4	1	18	3,50	13	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	18	0	20	3,00	20	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	18	0	18	3,50	15	20	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	33	1	18	3,00	18	12	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	8	1	18	3,00	10	18	0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	0	0	3,00	1	8	0	18	3,00	8	18	0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	0	0	3,00	1	18	0	20	3,50	15	16	0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	15	8	1	16	2,50	8	16	0	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	0	0	3,00	1	33	1	8	3,00	13	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	8	1	8	2,50	15	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	18	0	10	4,00	10	12	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	18	0	14	2,75	20	20	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,75	15	8	1	14	3,00	18	20	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	13	12	1	14	3,00	18	14	0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	0	0	3,00	1	8	0	24	3,00	8	24	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	18	0	20	2,50	18	20	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	18	10	1	10	3,00	18	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	18	0	8	3,00	10	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	10	12	1	10	3,00	10	22	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	10	8	1	16	3,00	8	16	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	13	13	1	18	3,00	8	20	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	10	1	20	3,00	33	20	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	18	0	20	3,00	18	24	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	8	1	8	3,50	10	14	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	18	0	20	2,50	18	20	0	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	C	0	2,50	0	8	0	18	2,50	8	20	0	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	0	0	2,50	0	18	0	8	2,50	18	20	0	
0	0	1	0	0	PEQUENA	0	1	0	MEDIA	0	0	2,50	0	8	0	20				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	33	1	12	3,00	18	20	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	15	14	1	20	3,00	13	18	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	10	1	14	3,50	10	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	10	1	12	3,50	10	18	0	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	20	6	1	12	3,00	8	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	33	1	8	2,50	10	15	1	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	18	0	18	2,50	18	20	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	C	0	2,25	0	33	1	8	2,50	18	14	0	
0	0	0	0	1	GRANDE	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	18	0	14				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	28	8	1	18	3,00	33	18	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	8	0	18	3,50	18	12	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	20	8	1	14	3,00	33	18	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	33	8	1	18	3,00	18	20	0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	C	0	2,50	0	18	0	14	2,50	18	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	C	0	3,00	1	18	0	20	4,00	10	18	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	15	10	1	18	3,00	15	8	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	10	5	1	18	2,50	10	8	0	
0	0	0	1	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	4	1	16	2,50	0	33	1	16
0	0	0	1	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	16	0	14	3,00	16	14	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	33	1	8	3,00	23	14	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	23	8	1	7	3,50	23	8	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	18	1	16				0	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	15	10	1	10	3,50	24	16	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	16	0	14				0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	16	0	16	3,00	10	22	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	28	1	16				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	33	1	16	3,00	30	16	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	C	0	2,50	0	24	1	12	3,00	20	12	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	28	1	16				0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	10	10	1	16	2,50	10	16	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	20	8	1	12	3,00	12	14	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	32	1	8	3,00	25	18	0	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	C	0	3,00	1	12	0	12				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	14	1	8	3,00	20	16	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	10	9	1	10	2,50	10	16	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	32	1	10	3,00	20	18	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	30	12	1	15	2,25	24	16	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	12	0	24				0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	PTCRA/BALÃO	1	2,00	30	16	1	12	3,00	10	18	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	2,50	30	14	1	14				0	
0	0	0	1	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	8	1	14	2,50	24	18	0	
0	0	0	1	0	MEDIA	1	0	0	PEQUENA	0	0	3,00	1	24	1	18				0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	16	0	10	3,00	15	14	1	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	16	12	1	10	3,00	15	14	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	6	1	10				1	
0	0	0	1	0	MEDIA	1	0	0	PEQUENA	0	0	3,00	1	28	1	18				0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	C	0	3,00	1	23	1	14				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	C	0	3,00	1	28	1	14				0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	33	1	12				0	
0	0	0	1	0	pequena	0	0	1	grande	BALÃO	1	2,50	20	10	1	16	2,75	1	28	1	16
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	0	0	3,50	1	32	1	12				0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	0	0	3,50	1	12	0	14				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	C	0	2,75	1	28	1	8	2,75	28	16	0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0													

0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	32	1	16	0	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	24	1	14	0	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	24	1	18	3,00	32	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	PEQUENA	0	0	2,75	1	24	1	18	0	12	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	12	8	2,75	1	24	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	20	8	3,00	1	18	20	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	33	1	16	0	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	32	1	10	3,50	32	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	10	10	3,00	1	32	1	7
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	30	10	3,50	1	32	1	14
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	30	10	3,50	1	32	1	18
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	8	2,75	1	28	1	10
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	10	2,75	1	32	1	8
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	24	1	12	2,50	15	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	C	0	3,00	1	16	0	16	2,50	14	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	28	1	16	2,50	16	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	20	14	2,25	0	16	12	2,25
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	15	14	3,00	1	32	1	14
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	12	0	12	2,75	12	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	32	1	16	0	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	12	0	14	0	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	32	1	18	0	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	20	0	18	0	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	12	2,75	1	32	1	14
0	1	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	20	0	20	4,00	20	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	28	1	14	0	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	28	1	14	0	0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	0	0	3,00	1	16	0	20	0	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	10	12	2,25	0	24	1	16
0	0	0	1	0	media	0	0	1	grande	0	0	3,00	1	28	1	16	0	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	C	0	2,75	1	28	1	12	2,50	15	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	20	12	3,00	1	32	1	14
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	14	2,75	1	20	0	16
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	28	1	8	3,50	28	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	32	1	16	0	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	10	3,50	1	24	1	16
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	10	10	3,50	1	28	1	14
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	8	2,75	1	8	0	8
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	1,50	20	12	2,25	0	10	0	10
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,25	0	16	0	12	2,50	10	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	20	8	2,75	1	28	1	14
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	20	8	3,00	1	20	0	14
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	18	8	3,00	1	32	1	12
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	10	2,75	1	28	1	14
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	10	3,00	1	32	1	14
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	15	8	2,75	1	28	1	12
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	PTCRA/BALÃO	1	2,50	15	8	2,50	0	24	1	14
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	24	1	12	3,00	24	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	30	14	3,50	1	32	1	14
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	30	14	3,50	1	32	1	20
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	10	3,00	1	16	0	0
0	0	0	0	1	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	32	1	16	0	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,50	15	6	3,00	1	12	0	8
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	16	0	14	3,00	10	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	8	2,75	1	28	1	8
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	14	3,00	1	32	1	8
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	9	4	2,75	1	20	0	12
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	BALÃO	1	2,00	10	10	2,25	0	16	0	12
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	24	1	14	3,00	10	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,50	0	20	0	14	0	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	PTCRA/BALÃO	1	3,00	30	12	3,50	1	28	1	18
0	0	0	0	1	GRANDE	1	0	0	PEQUENA	0	0	3,50	1	28	1	20	3,50	15	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	16	0	16	0	0	
0	0	0	1	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,25	0	20	0	18	0	0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	PTCRA/BALÃO	1	3,00	15	18	3,00	1	32	1	8
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0	3,50	1	32	1	16	0	0	
0	0	0	0	1	GRANDE	1	0	0	PEQUENA	0	0	3,50	1	24	1	14	0	0	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	0	0	2,50	0	12	0	10	2,50	12	
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	media	BALÃO	1	2,00	10	16	3,00	1	32	1	12
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,50	20	10	3,50	1	32	1	9
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	30	10	3,00	1	32	1	9
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	20	8	3,00	1	28	1	14
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	15	14	3,00	1	20	0	14
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	20	0	10	2,75	20	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	20	8	3,00	1	28	1	20
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	8	3,00	1	32	1	8
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	18	8	3,50	1	32	1	8
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	18	8	3,00	1	28	1	18
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	30	8	3,50	1	32	1	8
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	15	8	2,75	1	16	0	12
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	16	0	18	2,50	15	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	2,75	1	16	0	18	0	12	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	10	2,75	1	20	0	12
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	10	3,50	1	32	1	6
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	18	10	2,50	0	23	1	12
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	14	16	3,00	1	33	1	16
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	C	0	3,00	1	32	1	6	3,50	15	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	0	0	3,00	1	12	0	8	3,00	12	
0	0	0	0	1	grande	0	0	1	grande	BALÃO	1	2,00	20	14	2,50	0	18	0	16
0	0	0	0	1	grande	0	0	1	grande	BALÃO	1	2,00	20	14	3,00	1	32	1	18
0	0	0	0	1	grande	0	0	1	grande	BALÃO	1	2,75	35	8	3,50	1	32	1	12
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	28	10	3,00	1	28	1	12
0	0	0	0	1	grande	1	0												

0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	PTCRA/BALÃO	1	3,00	35	18	3,00	1	28	1	7	3,00	28	18	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena						3,50	1	28	1	18				0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,00	15	10	3,00	1	24	1	8	3,00	20	16	0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	10	3,00	1	24	1	12	2,50	20	10	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				3,00	1	23	1	16	3,00	12	13	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	20	10	2,25	0	33	1	10	2,25	33	16	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena		0				3,50	1	33	1	16				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	20	14	3,00	1	32	1	18				0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	grande	BALÃO	1	2,50	15	12	2,50	0	24	1	20	2,75	20	18	0
B	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	15	8	2,50	0	24	1	10				0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena		0				3,00	1	18	0	18				0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	15	10	2,50	0	12	0	10	2,50	12	16	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				3,00	1	32	1	8	3,00	20	14	0
B	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	10	8	2,50	0	24	1	14	2,50	20	18	0
0	0	0	0	1	media	1	0	0	pequena		0				3,50	1	32	1	18				0
0	0	0	1	0	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	30	8	2,75	1	20	0	6	2,75	20	16	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena		0				3,50	1	16	0	12	3,50	8	16	0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena		0				3,50	1	8	0	16				0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	15	10	2,50	0	18	0	14	2,00	15	18	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena		0				3,50	1	23	1	16				0
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	media		0				3,50	1	28	1	12	3,50	28	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				3,50	1	28	1	18				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				3,00	1	33	1	16				0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena		0				3,00	1	33	1	10	3,50	20	12	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				2,50	0	33	1	12	2,50	33	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				3,00	0	33	1	18				0
0	0	0	0	1	media	0	1	0	pequena	BALÃO	1	3,00	15	12	3,00	1	28	1	14	3,00	32	18	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				3,00	1	28	1	18				0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena		0				3,00	1	32	1	8	3,00	32	18	0
0	0	0	0	0	media	0	0	0	pequena		0				3,00	1	24	1	8	2,50	15	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	30	7	3,00	1	32	1	8	3,00	12	14	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	3,00	12	8	3,00	1	16	0	8	3,00	16	16	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	pequena	BALÃO	1	2,00	15	14	2,50	0	24	1	7	2,50	15	18	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	1,50	20	12	2,25	0	16	0	16				0
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	media	BALÃO	1	2,25	16	18	2,75	1	28	1	10	2,75	28	12	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	10	10	2,25	0	20	0	18	2,50	10	18	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,00	10	14	2,50	0	24	1	18	3,00	10	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	1,50	20	16	3,00	1	32	1	16	3,50	20	16	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	23	6	2,75	1	32	1	10	3,00	15	8	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	23	6	2,75	1	32	1	12	3,00	18	18	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	14	14	3,00	1	24	1	18				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	14	14	2,75	1	32	1	10	2,50	14	20	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	8	3,00	1	32	1	6	2,50	20	18	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	10	8	2,75	1	20	0	14				0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	10	16	2,75	1	28	1	14	3,00	15	18	0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena		0				3,50	1	16	0	18	4,00	10	18	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media		0				3,00	1	24	1	18	3,50	16	16	0
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	media		0				2,75	1	28	1	16	3,00	15	12	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	20	6	2,50	0	24	1	5	2,50	24	10	1
0	0	0	0	1	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	28	10	2,75	1	28	1	12	2,75	28	16	0
0	0	0	0	1	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	16	6	2,50	0	33	1	14				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				2,50	0	18	0	16	2,50	18	18	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	16	10	2,25	0	33	1	8	2,25	33	16	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena		0				3,00	1	24	1	14	3,00	15	18	0
0	0	0	1	0	media	0	0	1	grande		0				2,75	1	20	0	14	3,00	15	12	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena		0				3,00	1	32	1	12	3,00	20	16	1
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	C	0				3,50	1	16	0	12	3,50	12	16	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				3,00	1	28	1	18				0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	15	10	3,00	1	16	0	18	2,50	15	14	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,00	20	10	2,50	0	24	1	7	2,00	20	18	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	18	14	2,75	1	34	1	10	2,50	18	16	0
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	pequena	BALÃO	1	1,50	20	16	3,00	1	33	1	16	3,50	30	14	0
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	pequena		0				3,00	0	33	1	20				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	20	10	3,00	1	32	1	14	3,00	20	18	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	15	12	2,75	1	18	0	12				0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena		0				3,00	1	18	0	18				0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	6	3,00	1	23	1	4	2,50	18	18	1
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	20	4	2,50	0	18	0	6	2,50	18	12	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	6	2,75	1	20	0	6	2,50	15	16	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena		0				2,75	1	16	0	18				0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	30	8	3,50	1	33	1	14	3,00	20	14	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	30	8	3,00	1	28	1	18	3,00	20	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,50	20	8	3,50	1	32	1	10	3,50	32	18	0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,50	20	16	3,50	1	28	1	18	4,00	15	16	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	16	3,00	1	32	1	16	3,00	14	10	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	14	14	3,50	1	20	0	10	3,50	20	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,50	20	10	3,50	1	28	1	16				0
0	0	1	0	0	pequena	0	0	1	grande	BALÃO	1	2,50	15	8	2,50	0	8	0	14				0
0	0	0	1	0	media	1																	

0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	18	10	2,75	1	32	1	12	3,00	15	12	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	C	0				2,75	1	20	0	4	2,75	20	14	0

0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					3,50	1	32	1	6	3,50	32	14	0	
0	0	0	0	1	grande	0	0	1	grande	BALÃO	1	2,50	30	14	3,00	1	18	0	12	3,00	18	14	0
0	0	0	0	1	grande	0	0	1	grande					3,00	1	33	1	12	3,00	33	14	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	8	2,75	1	32	1	10	2,50	18	18	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	4	2,75	1	32	1	8	2,50	30	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	16	3,50	1	32	1	10	3,50	20	18	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0			2,50	0	23	1	10	2,75	20	10	0	
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	media	0	0			3,00	1	24	1	17	3,50	12	0	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	15	10	3,50	1	32	1	10				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	15	10	3,50	1	32	1	12	3,00	32	18	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	15	10	3,50	1	32	1	14				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	5	2,75	1	28	1	6	2,50	20	14	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	5	2,75	1	24	1	6	2,50	20	14	0
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	20	16	3,00	1	28	1	6	2,00	20	16	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	30	16	3,00	1	33	1	16	3,00	12	12	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	10	3,50	1	18	0	12				0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	C	0			3,00	1	18	0	20	3,50	23	16	0	
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena					3,50	1	23	1	18				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	8	3,00	1	33	1	6	3,00	33	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					3,00	1	23	1	12	3,00	23	16	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	15	12	2,50	0	24	1	12				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					3,00	1	32	1	12	3,00	32	16	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	23	10	3,00	1	32	1	18				0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	20	18	3,50	1	12	0	18				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	32	14	2,75	1	24	1	16	3,00	32	16	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					3,00	1	32	1	16				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	8	3,00	1	33	1	8				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	30	6	2,25	0	16	0	6				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					2,50	0	24	1	8				0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	20	6	2,25	0	16	0	6				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0			2,75	1	33	1	14				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					3,00	1	33	1	16				0	
0	0	0	0	1	grande	0	1	0	media	0	0			3,00	1	28	1	8	3,00	15	8	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	20	8	3,00	1	33	1	12	3,00	33	20	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0			3,00	1	28	1	12				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	C	0			2,50	0	28	1	12				0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena					3,00	1	28	1	14				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	10	3,00	1	23	1	12	3,50	8	14	0
0	0	0	0	1	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	20	8	2,75	1	32	1	16				0
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	BALÃO	1	3,50	8	6	3,00	1	16	0	14	3,00	8	12	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	8	3,50	1	20	0	16	3,50	20	12	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	20	10	2,50	0	24	1	6	2,00	15	12	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	20	6	3,00	1	28	1	14	3,50	16	10	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0			3,50	1	16	0	14	3,00	20	8	0	
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	BALÃO	1	3,00	20	10	3,00	1	12	0	13				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	8	2,75	1	32	1	12	3,50	20	10	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					3,00	1	32	1	14				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					3,50	1	20	0	14				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0			3,50	1	32	1	14	3,50	32	16	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	12	16	3,00	1	20	0	6	3,00	12	12	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	18	8	2,75	1	16	0	6	2,50	20	12	0
0	0	1	0	0	pequena	0	1	0	media	BALÃO	1	2,75	12	8	3,00	1	12	0	8	3,00	12	14	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,75	12	12	3,50	1	20	0	10	3,00	12	18	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	15	10	2,50	0	24	1	8	2,50	24	18	1
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0			2,75	1	28	1	8	2,75	28	14	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	3,00	18	16	3,50	1	32	1	8	3,50	23	18	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	0	0			3,00	1	24	1	12	3,50	23	12	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	18	12	3,00	1	32	1	6	2,50	18	14	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	18	8	2,50	0	24	1	12				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	PTCRA/BALÃO	1	2,50	15	16	3,00	1	18	0	18				1
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					3,00	1	20	0	16				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	20	3,00	1	33	1	14				0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	20	8	2,25	0	16	0	14				0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,25	20	8	2,25	0	12	0	14				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	6	2,50	0	24	1	10	2,50	24	10	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena					2,75	1	28	1	14				0	
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	0	0			3,00	1	28	1	10	3,00	28	14	0	
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	24	14	3,50	1	20	0	14				0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	24	14	3,50	1	24	1	14				0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,00	15	10	2,50	0	20	0	6	2,50	20	16	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	0	0			3,00	1	32	1	8	3,00	32	14	0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	35	14	3,00	1	32	1	16	3,00	20	18	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,75	20	10	3,00	1	20	0	16	3,00	8	18	0
0	0	0	1	0	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	12	3,50	1	32	1	8	3,50	20	16	0
0	0	0	1	0	media	1	0	0	pequena	0	0			3,00	1	20	0	18				0	
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	24	10	2,75	1	32	1	6	3,00	20	14	0
0	0	0	0	1	grande	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	30	10	2,50	0	28	1	12	2,50	15	18	0
0	0	0	1	0	media	0	1	0	media	BALÃO	1	2,50	15	8	2,75	1	24	1	12	2,50	15	18	0
0	0	1	0	0	pequena	1	0	0	pequena	BALÃO	1	2,50	15	8	2,75	1	12	0	8				0
0	0	0	0	1	grande	1	0</																

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)