

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

LEANDRO RICHA VALIM

Avaliação da cicatrização neointimal de stent farmacológico de segunda geração longo, com formato cônico e hastas ultrafinas (estudo TAPER-I): um estudo de tomografia de coerência óptica baseada em inteligência artificial

São Paulo  
2025

LEANDRO RICHÁ VALIM

Avaliação da cicatrização neointimal de stent farmacológico de segunda geração longo, com formato cônico e hastes ultrafinas (estudo TAPER-I): um estudo de tomografia de coerência óptica baseada em inteligência artificial

Versão Original

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Henrique Barbosa Ribeiro

São Paulo

2025

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Valim, Leandro Richa

Avaliação da cicatrização neointimal de stent farmacológico de segunda geração longo, com formato cônico e hastes ultrafinas (estudo TAPER-I) : um estudo de tomografia de coerência óptica baseada em inteligência artificial / Leandro Richa Valim; Henrique Barbosa Ribeiro, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Doença da artéria coronariana 2.Angioplastia 3.Stents farmacológicos 4.Neoíntima 5.Tomografia de coerência óptica 6.Inteligência artificial I.Ribeiro, Henrique Barbosa, orient.  
II.Título

USP/FM/DBD-146/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Valim LR. Avaliação da cicatrização neointimal de stent farmacológico de segunda geração longo, com formato cônico e hastes ultrafinas (estudo TAPER-I): um estudo de tomografia de coerência óptica baseada em inteligência artificial [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Aprovado em: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais.

Julieta Richa, minha Mãe, meu porto seguro, exemplo de alegria, força, coragem e dedicação. Lhe serei eternamente grato, por tudo. Que saudade!

João Baptista (mas conhecido como Valim), meu querido Pai, homem de um coração enorme, exemplo de bondade, dedicação e cuidado ao próximo. Excelente médico, que me inspira até hoje.

À minha amada esposa Marina.

Te encontrar foi a melhor coisa que aconteceu em minha vida, tanto por nossos filhos, como também pela pessoa especial que você é, de alma leve, alegre, animada, forte e decidida. A vida é muito melhor com você ao meu lado. Te amo e admiro cada dia mais.

Aos meus amados filhos, Lucas e Lavínia.

Vocês são meus presentes de Deus. Agradeço todos os dias pela bênção de ser Pai de vocês, que iluminam minha vida e têm o dom de tornar os momentos mais simples super especiais.

À minha amada irmã Fabiana.

Minha amiga de toda a vida. Te amo e admiro muito, minha irmã, mulher forte, de alma leve, exemplo de médica, dedicada aos seus pacientes e sua família e, principalmente, uma super mãe.

Às minhas amadas Tias Jane e Bebel, o amor, cuidado e apoio de vocês aquecem meu coração. Amo e admiro muito vocês.

À Tia Sandra, Ana, Tio Daoud e Vó Lenir, que me deram um apoio mais que especial no início da minha faculdade, quando eu mais precisei. Sou muito grato a vocês.

À minha amiga-irmã, Renata Pretti, por sua amizade e apoio de sempre, além de ter me apresentado ao mundo da hemodinâmica.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Henrique Barbosa Ribeiro.

Ao meu orientador, meus agradecimentos por todo apoio, direcionamento, paciência e incentivo. Neste processo, aprendi muito, de verdade. Tens meu respeito e admiração.

À Dra. Ludhmila Hajjar.

Serei eternamente grato por todo seu apoio, confiança, incentivo e amizade. Me faltam palavras para expressar minha admiração, gratidão e carinho por você.

Ao Dr. Carlos Campos.

Muito obrigado por todo o apoio, orientação, incentivo e amizade. É uma grande felicidade tê-lo como amigo.

Ao Dr. Expedito E. Ribeiro.

Muito obrigado por todo o ensinamento e exemplo durante minha formação em Hemodinâmica. Me orgulho muito por ter sido convidado pelo Sr e ter tido a oportunidade de trabalhar ao seu lado após a residência. Significou muito.

Ao Dr. Pedro Lemos e Dr. Marco Perin, cujos ensinamentos, conversas e conselhos foram muito importantes.

Ao Dr. Hector Garcia-Garcia, pelos ensinamentos, orientações e por ter me recebido em Washington com tamanha gentileza.

Agradeço a todos os médicos com quem tive o privilégio de aprender durante minha formação.

À equipe da pós-graduação do InCor, aqui representados pelo Sidnei e Val, vocês são muito especiais. Sou muito grato pelo apoio, paciência e orientação inestimáveis. É emocionante ver como vocês se dedicam de coração pela pós-graduação e a atenção mais que especial que dedicam aos alunos. Meu muito obrigado.

À Sra. Paula e ao nosso saudoso João Arnoni, representando todos os colaboradores da Hemodinâmica do InCor HCFMUSP, parabéns pelo cuidado e dedicação aos pacientes. Vocês são muito especiais.

Às Sras. Maria Helena e Priscila Vargas, meu muito obrigado pelo apoio inestimável, mesmo em um momento de demandas tão importantes na vida de vocês.

À equipe de pesquisa do InCor, que nos apoiou em todos os momentos deste projeto. Falando na equipe de pesquisa, não posso deixar de agradecer à Patrícia, que hoje está em outros desafios, mas deixou uma bela marca por aqui.

Um agradecimento mais que especial a todas as pessoas que aceitaram participar deste estudo, assim como a todas as pessoas que tive o privilégio de cuidar durante minha vida, compartilhando suas histórias comigo e permitindo que eu me tornasse quem sou hoje.

*“Uma das maiores descobertas que uma pessoa faz é descobrir que pode fazer o que temia não poder fazer.”*

Henry Ford



## RESUMO

Valim LR. Avaliação da cicatrização neointimal de stent farmacológico de segunda geração longo, com formato cônico e hastes ultrafinas (estudo TAPER-I): um estudo de tomografia de coerência óptica baseada em inteligência artificial [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

**Introdução:** Stents farmacológicos de segunda geração, com hastes ultrafinas, apresentam um recobrimento mais precoce das hastes, potencialmente reduzindo os riscos de trombose intrastent e reestenose. No entanto, há dados limitados sobre stents cônicos mais longos ( $\geq 30$  mm). **Objetivo:** Avaliar a porcentagem de recobrimento das hastes aos seis meses, por meio da tomografia de coerência óptica (OCT), após o tratamento de lesões coronárias longas com um stent farmacológico de segunda geração, com formato cônico, hastes ultrafinas e células híbridas. **Métodos:** Estudo prospectivo, unicêntrico, incluindo pacientes com doença arterial coronária estável, submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) com o stent BioMime<sup>®</sup> Morph de 30 a 60 mm. Foram realizadas reavaliações angiográficas e por OCT aos seis meses, com acompanhamento clínico por um ano. O desfecho primário foi o recobrimento das hastes aos seis meses. Desfechos secundários incluíram: má-aposição das hastes aos 6 meses; performance do dispositivo intraprocedimento (navegabilidade), sucesso angiográfico e clínico, assim como revascularização da lesão alvo; desfecho clínico combinado de morte, infarto não fatal e revascularização do vaso-alvo; e trombose intrastent. **Resultados:** Entre 2019 e 2020, 35 pacientes (46 lesões, comprimento médio do stent  $43,3 \pm 11,4$  mm) foram tratados. A idade média foi de 64,2 anos; 54,3% eram homens, 91,4% hipertensos e 42,9% diabéticos. A navegabilidade do stent foi adequada, com alta taxa de sucesso angiográfico e clínico (100%). Aos seis meses, a OCT mostrou taxa de recobrimento das hastes de 98,5% e má-aposição de 0,81%. Um paciente (2,8%) necessitou de revascularização do vaso-alvo, mas não da lesão-alvo. Não houve óbitos, IAM ou trombose intrastent. **Conclusões:** O estudo TAPER-I demonstrou que o stent farmacológico, de segunda geração, com formato cônico e hastes ultrafinas BioMime<sup>®</sup> Morph é seguro e eficaz para o tratamento de lesões coronárias longas, apresentando alta taxa de recobrimento das hastes e mínima má-aposição. Esses resultados reforçam seu potencial como uma alternativa promissora para o tratamento de lesões coronárias longas, justificando uma avaliação adicional em estudos maiores, com seguimento clínico de longo prazo.

Palavras-chave: Doença da artéria coronariana. Angioplastia. Stents farmacológicos. Neointima. Tomografia de coerência óptica. Inteligência artificial.

## ABSTRACT

Valim LR. Evaluation of neointimal healing of a long second-generation tapered drug-eluting stent, with ultrathin struts (TAPER-I Study): an artificial intelligence-based optical coherence tomography study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

**Introduction:** Second-generation drug-eluting stents with ultra-thin struts exhibit earlier strut coverage, potentially reducing in-stent thrombosis and restenosis risks. However, there is limited data on longer tapered stents ( $\geq 30$  mm). **Objective:** To evaluate the strut coverage percentage at six months, using optical coherence tomography (OCT), after treating long coronary lesions with a second-generation, tapered drug-eluting stent with ultrathin struts and hybrid cells. **Methods:** This prospective, single-center study included patients with stable coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with the BioMime<sup>®</sup> Morph stent (30 mm - 60 mm). Angiographic and OCT reassessments were performed at six months, with clinical follow-up for one year. The primary outcome was strut coverage at six months. Secondary outcomes included: strut malapposition at 6 months; intra-procedural device performance (deliverability); angiographic and clinical success, as well as target lesion revascularization; the combined outcome of death, non-fatal myocardial infarction (MI), and target vessel revascularization; in-stent thrombosis. **Results:** Between 2019 and 2020, 35 patients (46 lesions, mean stent length  $43.3 \pm 11.4$  mm) were treated. The mean age was 64.2 years; 54.3% were male, 91.4% hypertensive, and 42.9% diabetic. Stent navigability was adequate, with a high angiographic and clinical success rate (100%). At six months, OCT showed 98.5% strut coverage and 0.81% stent malapposition. One patient (2.8%) required target vessel revascularization but not target lesion revascularization. No deaths, MI, or in-stent thrombosis occurred. **Conclusions:** The TAPER-I study demonstrated that the tapered BioMime<sup>®</sup> Morph stent was safe and effective for long coronary lesions, achieving a high grade of strut coverage and minimal malapposition. These results reinforce its potential as a promising alternative for treating long coronary lesions, justifying further evaluation in larger studies with long-term follow-up.

Key words: Coronary artery disease. Angioplasty. Drug-eluting stents. Neointima. Tomography, optical coherence. Artificial intelligence.

## LISTA DE FIGURAS

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 -  | Taxas de morte por doenças cardiovasculares, padronizadas pela idade, de acordo com região no mundo e causas específicas.....                                                                                                                                                                                                                                    | 15 |
| Figura 2 -  | Evolução tecnológica da angioplastia coronária, inicialmente com os balões, stents metálicos e, mais recentemente, com os stents farmacológicos.....                                                                                                                                                                                                             | 17 |
| Figura 3 -  | Características dos principais stents farmacológicos metálicos (espessura da haste, polímero e droga antiproliferativa) e suas respectivas taxas de revascularização da lesão-alvo (RLA) e de trombose de stent (TS).....                                                                                                                                        | 18 |
| Figura 4 -  | Stents farmacológicos de nova geração, com hastes ultrafinas ( $\leq 70 \mu\text{m}$ ) e polímero biodegradável ou sem polímero .....                                                                                                                                                                                                                            | 20 |
| Figura 5 -  | Conformação híbrida do stent.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 28 |
| Figura 6 -  | Liberação controlada do stent.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 29 |
| Figura 7 -  | Stent BioMime® Morph, com calibre distal menor que o proximal .....                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 30 |
| Figura 8 -  | Exemplo de análise do QCA, pelo <i>software</i> AngioPlus® .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 34 |
| Figura 9 -  | Imagem do <i>software</i> OCT Plus®, com identificação automática das estruturas, pelo uso de inteligência artificial .....                                                                                                                                                                                                                                      | 36 |
| Figura 10 - | A: corte transversal de um frame da corrida de OCT de um dos casos do TAPER-I; B: Seleção de uma área de interesse; C: Área de interesse magnificada, sinalizando hastes, a camada íntima e os valores das medidas a partir da íntima. Em direção à luz do vaso (seta amarela): valores positivos; em direção à camada média (seta azul): valores negativos..... | 37 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Características clínicas.....                                                                | 40 |
| Tabela 2 - Características do procedimento, quanto aos pacientes.....                                   | 41 |
| Tabela 3 - Características dos procedimentos, quanto às lesões.....                                     | 43 |
| Tabela 4 - Angiografia coronária quantitativa (QCA).....                                                | 44 |
| Tabela 5 - Resultados das imagens de OCT .....                                                          | 45 |
| Tabela 6 - Hastes descobertas e mal-apostas, comparando segmentos proximais <i>versus</i> distais ..... | 46 |
| Tabela 7 - Seguimento clínico .....                                                                     | 46 |
| Tabela 8 - Estudos com stent BioMime® Morph: características clínicas .....                             | 50 |
| Tabela 9 - Estudos com stent BioMime® Morph: sucesso do procedimento e seguimento .....                 | 50 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|       |                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| ACC   | - <i>American College of Cardiology</i>                                           |
| AHA   | - <i>American Heart Association</i>                                               |
| ATM   | - Pressão atmosférica                                                             |
| AVC   | - Acidente vascular cerebral                                                      |
| CCS   | - <i>Canadian Cardiology Society</i>                                              |
| CD    | - Coronária direita                                                               |
| CRVM  | - Cirurgia de revascularização miocárdica                                         |
| CX    | - Coronária circunflexa                                                           |
| DA    | - Coronária descendente anterior                                                  |
| DAC   | - Doença arterial coronária                                                       |
| DAPT  | - <i>Dual antiplatelet therapy</i> (terapia antiplaquetária dupla)                |
| DCV   | - Doenças cardiovasculares                                                        |
| DLM   | - Diâmetro luminal mínimo                                                         |
| DP    | - Desvio padrão                                                                   |
| ECAM  | - Eventos cardíacos adversos maiores                                              |
| ECCAM | - Eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores                          |
| IA    | - Inteligência artificial                                                         |
| IAM   | - Infarto agudo do miocárdio                                                      |
| ICP   | - Intervenção coronária percutânea                                                |
| OCT   | - Tomografia de coerência óptica ( <i>optical coherence tomography</i> )          |
| PLGA  | - Ácido Polilactina-co-Glicólico Ppoly-Lactic-co-Glycolic Acid)                   |
| PLLA  | - Ácido Poli-L-Láctico ( <i>Poly L-Lactic Acid</i> )                              |
| QCA   | - Angiografia coronária quantitativa ( <i>quantitative coronary angiography</i> ) |
| RLA   | - Revascularização da lesão-alvo                                                  |
| RVA   | - Revascularização do vaso-alvo                                                   |
| SCA   | - Síndromes coronárias agudas                                                     |
| SF    | - Stent farmacológico                                                             |
| TCA   | - Tempo de coagulação ativada                                                     |
| TCLE  | - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                                      |
| TIMI  | - Medida de fluxo coronário ( <i>thrombolysis in myocardial infarction</i> )      |
| TS    | - Trombose intrastent                                                             |
| USIC  | - Ultrassom intracoronário                                                        |

## SUMÁRIO

|          |                                                                        |           |
|----------|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                | <b>14</b> |
| 1.1      | DOENÇA CARDIOVASCULAR .....                                            | 15        |
| 1.2      | INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP) .....                           | 16        |
| 1.3      | ESTUDO DE IMAGEM INTRACORONÁRIA POR OCT .....                          | 18        |
| 1.4      | LESÕES LONGAS OU MUITO LONGAS .....                                    | 19        |
| 1.4      | STENTS CÔNICOS ( <i>TAPERED</i> ).....                                 | 21        |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                 | <b>22</b> |
| 2.1      | OBJETIVO PRIMÁRIO .....                                                | 23        |
| 2.2      | OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....                                             | 23        |
| 2.2.1    | Objetivo secundário de imagem intracoronária.....                      | 23        |
| 2.2.2    | Objetivos secundários de segurança (aos 30 dias, 6 meses e 1 ano)..... | 23        |
| 2.2.3    | Objetivos secundários de eficácia .....                                | 23        |
| <b>3</b> | <b>MÉTODOS.....</b>                                                    | <b>24</b> |
| 3.1      | DESENHO DO ESTUDO.....                                                 | 25        |
| 3.2      | POPULAÇÃO DO ESTUDO .....                                              | 25        |
| 3.2.1    | <b>Critérios de inclusão.....</b>                                      | <b>26</b> |
| 3.2.1.1  | Critérios clínicos de inclusão .....                                   | 26        |
| 3.2.1.2  | Critérios angiográficos de inclusão .....                              | 26        |
| 3.2.2    | <b>Critérios de exclusão .....</b>                                     | <b>26</b> |
| 3.2.2.1  | Critérios clínicos de exclusão.....                                    | 26        |
| 3.2.2.2  | Critérios angiográficos de exclusão .....                              | 27        |
| 3.3      | PROCEDIMENTOS .....                                                    | 27        |
| 3.3.1    | <b>Medicações antiplaquetárias e anticoagulantes.....</b>              | <b>27</b> |
| 3.3.1.1  | Dispositivo utilizado no estudo .....                                  | 28        |
| 3.3.1.2  | Procedimentos para implante dos stents.....                            | 30        |
| 3.3.2    | <b>Critérios para definição de implante adequado dos stents.....</b>   | <b>32</b> |
| 3.4      | SEGUIMENTO .....                                                       | 32        |
| 3.4.1    | Acompanhamento clínico de 30 dias.....                                 | 32        |
| 3.4.2    | Acompanhamento clínico de 3 meses.....                                 | 32        |
| 3.4.3    | Acompanhamento clínico e reestudo de 6 meses .....                     | 33        |
| 3.4.4    | Acompanhamento clínico de 12 meses.....                                | 33        |
| 3.5      | ANÁLISE DAS IMAGENS CORONÁRIAS.....                                    | 33        |
| 3.5.1    | Imagens angiográficas.....                                             | 33        |
| 3.5.2    | Imagens de tomografia de coerência óptica .....                        | 35        |
| 3.6      | ANÁLISE ESTATÍSTICA.....                                               | 37        |
| 3.7      | CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....                                              | 38        |
| 3.8.     | FINANCIAMENTO DO ESTUDO .....                                          | 38        |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS.....</b>                                                 | <b>39</b> |
| <b>5</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>                                                 | <b>47</b> |
| 5.1      | LIMITAÇÕES.....                                                        | 51        |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÕES .....</b>                                                | <b>53</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                               | <b>55</b> |
|          | <b>GLOSSÁRIO .....</b>                                                 | <b>63</b> |
|          | <b>ANEXOS .....</b>                                                    | <b>66</b> |

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR

Embora as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) tenham diminuído nas últimas 3 décadas, essas enfermidades permanecem como a principal causa de óbito no mundo. Além disso, observa-se uma desaceleração nessa tendência de queda, o que é preocupante, pois pode indicar uma possível reversão para novos aumentos na mortalidade, caso não sejam implementadas medidas eficazes de controle e prevenção<sup>1,2</sup>.

Atualmente, estima-se que mais de meio bilhão de pessoas em todo o mundo sejam portadoras de DCV que, em 2021, foram responsáveis por 20,5 milhões de óbitos, representando quase um terço do total de mortes globais naquele ano. Dentre essas fatalidades, a principal causa foi a doença arterial coronariana (DAC), seguida pelas doenças cerebrovasculares (Figura 1). Esse dado se torna ainda mais alarmante quando se considera que aproximadamente 80% dos casos prematuros de infarto agudo do miocárdio (IAM) e de acidente vascular cerebral (AVC) são potencialmente evitáveis<sup>1,2</sup>.

**Figura 1 - Taxas de morte dor doenças cardiovasculares, padronizadas pela idade, de acordo com região no mundo e causas específicas**



Fonte: adaptado de World Heart Report<sup>2</sup>.

Além disso, as desigualdades no impacto das DCV são evidentes: estudos indicam que, de cada cinco óbitos causados por essas doenças, quatro ocorrem em países de baixa ou média renda, como o Brasil<sup>1,3</sup>. No contexto brasileiro, ao se analisar a mortalidade por DCV ajustada por idade, observa-se uma redução significativa de 53,5% entre 1990 e 2021, passando de 348,5 para 162,2 óbitos por 100 mil habitantes. No entanto, em termos absolutos, o número de mortes aumentou 48,4% no mesmo período, o que pode ser atribuído ao crescimento populacional e ao envelhecimento da população. Especificamente em 2022, as DCV foram responsáveis por aproximadamente 400 mil óbitos no Brasil<sup>3,4</sup>.



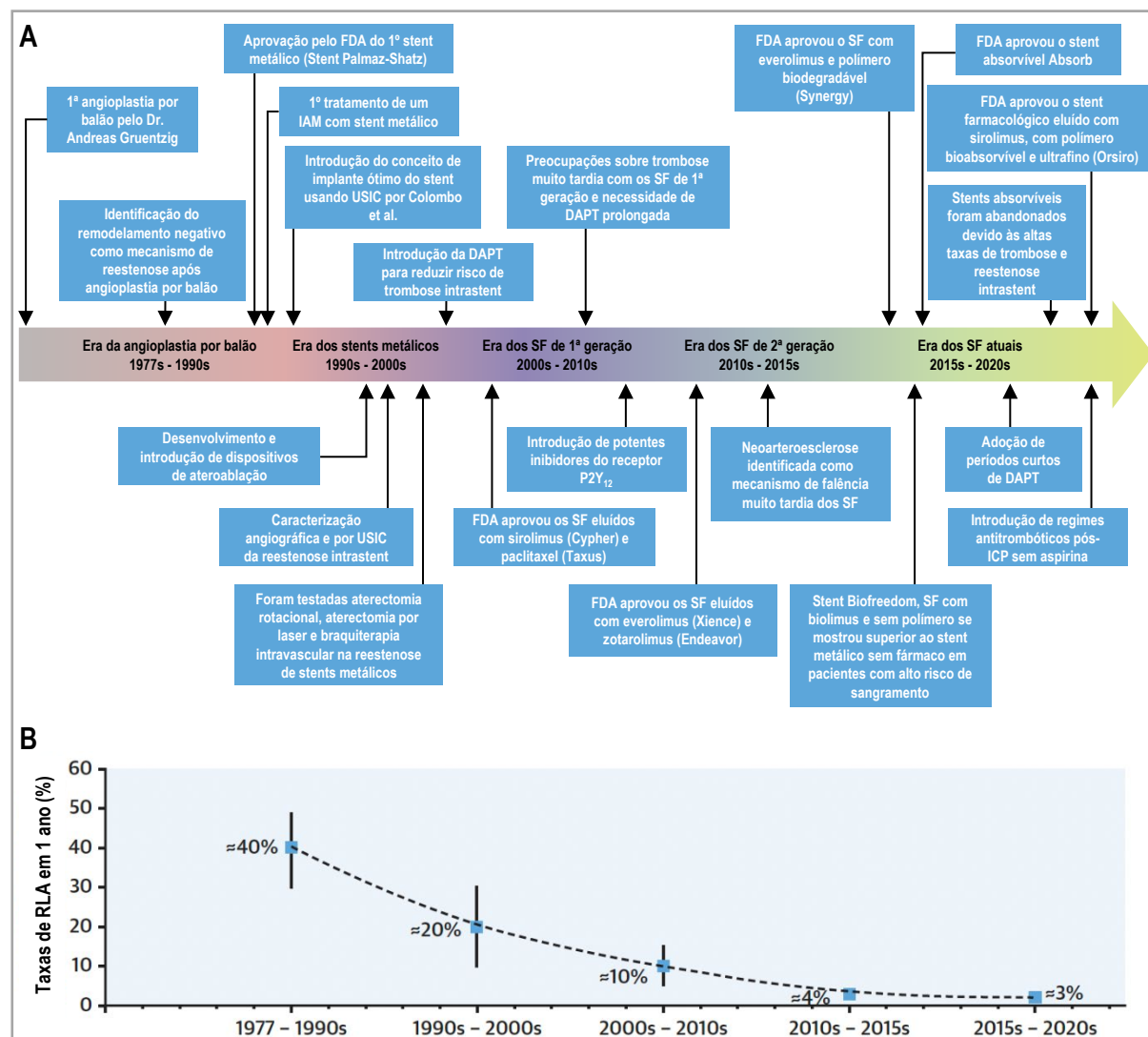
O impacto econômico das DCV também é expressivo. Em 2015, os custos totais atribuíveis às doenças cardíacas no Brasil foram estimados em R\$ 56,2 bilhões, sendo que o IAM acarretou o mais alto custo financeiro, seguido da insuficiência cardíaca, hipertensão e fibrilação atrial. Além disso, as perdas associadas à redução da produtividade, decorrentes de incapacidades e mortes prematuras, resultaram em um custo significativo para a economia do país<sup>4,5</sup>.

Diante da magnitude do impacto global da DAC, esforços substanciais têm sido direcionados para o desenvolvimento de estratégias eficazes de enfrentamento. Além das medidas de prevenção, que desempenham um papel essencial em nível populacional, avanços significativos vêm sendo alcançados no âmbito terapêutico, tanto do ponto de vista farmacológico quanto das estratégias de revascularização, incluindo a cirurgia de revascularização miocárdica e, sobretudo, o tratamento percutâneo<sup>6</sup>.

## 1.2 INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP)

Desde 1977, quando foi realizada a primeira ICP, pelo Dr. Andreas Gruentzig, tal técnica desenvolveu-se de forma exponencial, mudando completamente o cenário do tratamento da doença aterosclerótica coronária (Figura 2)<sup>6-8</sup>. Com o surgimento dos stents metálicos, cuja estrutura estabilizava mecanicamente a parede do vaso, além de reduzir a oclusão aguda, por dissecação ou recolhimento elástico agudo, houve também redução das taxas de reestenose, por redução do remodelamento vascular tardio (Figura 2)<sup>8-11</sup>. No entanto, o simples posicionamento do stent na coronária causa trauma endotelial, com consequente ativação da proliferação de fibroblastos e posterior hiperplasia neointimal, um dos principais fatores que levam à reestenose intrastent<sup>11,12</sup>.

**Figura 2 - Evolução tecnológica da angioplastia coronária, inicialmente com os balões, stents metálicos e, mais recentemente, com os stents farmacológicos**



RLA: revascularização da lesão-alvo; FDA: *Food and Drug Administration*; SF: stent farmacológico; DAPT: *dual antiplatelet therapy*; ICP: intervenção coronária percutânea; IAM: infarto agudo do miocárdio;USIC: ultrassonografia intracoronária.

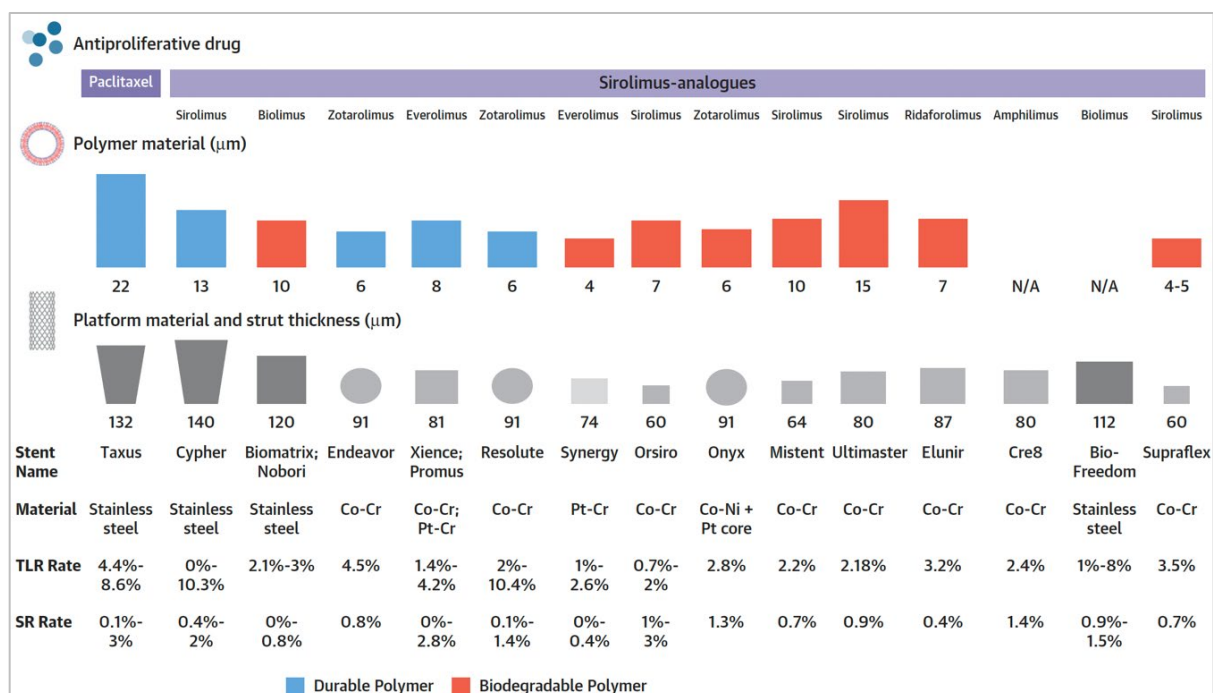
O avanço da tecnologia dos stents metálicos e mais recentemente dos stents farmacológicos de nova geração (A) permitiu significativa redução nas taxas de reestenose e significativa redução da necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA) (B).

Fonte: adaptado de Giustino et al.<sup>8</sup>.

Com o desenvolvimento dos stents farmacológicos (SF), ou seja, eluídos com medicações antiproliferativas, que agem localmente, inibindo o mecanismo de proliferação neointimal, observou-se redução importante nas taxas de reestenose, e menor necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA)<sup>8,13-15</sup> (Figura 2). Contudo, foi identificado que os SF, de primeira geração, apresentavam maior taxa de trombose intrastent, tardia ou muito tardia, em relação aos stents metálicos sem droga<sup>14,16</sup>. Desta forma, foram desenvolvidos SF de segunda geração, com hastes mais finas, redução das doses dos fármacos, bem como com a utilização

de polímeros biocompatíveis ou mesmo bioabsorvíveis, evitando o aumento do risco de trombose tardia, vista nos SF de primeira geração, além de reduzirem de forma ainda mais expressiva as taxas de reestenose intrastent<sup>17-19</sup> (Figura 3).

**Figura 3 - Características dos principais stents farmacológicos metálicos (espessura da haste, polímero e droga antiproliferativa) e suas respectivas taxas de revascularização da lesão-alvo (RLA) e de trombose de stent (TS)**



Fonte: Giustino et al.<sup>8</sup>.

### 1.3 ESTUDO DE IMAGEM INTRACORONÁRIA POR OCT

Neste contexto da ICP e do uso dos SF, o estudo da imagem intravascular tem se tornado cada vez mais relevante, especialmente por meio do ultrassom intracoronário (USIC) e mais recentemente pela tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography* - OCT). A OCT devido à sua alta resolução (10 micrômetros a 20 micrômetros), aproximadamente 10 vezes superior à do USIC, possibilita uma análise histológica *in vivo*<sup>20,21</sup>.

Essa tecnologia permite uma avaliação detalhada do processo de cicatrização neointimal, contribuindo para a compreensão dos mecanismos de falha dos SF por reestenose, bem como de trombose tardia e muito tardia<sup>20</sup>. O uso da OCT na imagem intravascular possibilitou, por exemplo, a identificação dos principais fatores relacionados à falha dos SF de primeira geração, demonstrando que essas falhas estavam associadas a um processo de cicatrização neointimal mais lento em comparação aos stents metálicos<sup>21,22</sup>.

Além disso, estudos adicionais utilizando a OCT revelaram que os SF, de segunda geração, apresentavam recobrimento das hastes mais precoce em comparação aos de primeira geração. Observou-se, ainda que a espessura das hastes influenciava diretamente este processo, de modo que hastes mais finas estavam associadas a uma cobertura mais rápida. Este achado está em concordância com estudos clínicos prévios, os quais demonstraram melhores desfechos com o uso de stents de hastes mais finas<sup>17,23</sup>. Dessa forma, a OCT tem se consolidado como uma ferramenta essencial para o desenvolvimento de novos dispositivos e tecnologias, além de contribuir para a otimização do tratamento farmacológico. Entre suas aplicações mais relevantes, destaca-se a possibilidade de redução do tempo de terapia antiplaquetária dupla (DAPT) em pacientes com alto risco de sangramento<sup>24-26</sup>.

#### 1.4 LESÕES LONGAS OU MUITO LONGAS

Os avanços no desenvolvimento dos stents farmacológicos não resultaram apenas em melhorias nos desfechos clínicos, mas também proporcionaram um menor perfil de cruzamento, maior flexibilidade e, conseqüentemente, um incremento na navegabilidade desses dispositivos. Essas melhorias têm permitido o tratamento de lesões cada vez mais complexas<sup>17-19</sup>, incluindo lesões progressivamente mais longas<sup>27</sup>. Tal evolução levou a sucessivas revisões nos critérios que definem o que se considera uma lesão longa<sup>27</sup>.

Inicialmente, na era dos stents metálicos sem droga, lesões com mais de 10 mm de comprimento já eram classificadas como difusas<sup>28</sup>. Com o advento dos SF de primeira geração, o escore SYNTAX passou a considerar um aumento do risco de eventos adversos para lesões com comprimento superior a 20 mm<sup>29</sup>. À medida que os dispositivos evoluíram, esse ponto de corte para piora dos desfechos clínicos, incluindo reestenose e trombose intrastent, foi sendo progressivamente ampliado: inicialmente para lesões superiores a 24 mm<sup>30</sup>, depois para 31,5 mm<sup>31</sup>, 35 mm<sup>32</sup>, 40 mm<sup>33,34</sup>, e, mais recentemente, para 50 mm<sup>35</sup>.

Historicamente, o tratamento de lesões longas exigia a utilização de dois ou mais stents em sobreposição parcial de suas hastes (*overlap*), uma vez que os stents disponíveis não possuíam comprimento suficiente e sua navegabilidade era limitada. No entanto, estudos demonstraram que a sobreposição de stents, tanto metálicos sem droga, quanto farmacológicos de primeira geração, estava associada a maiores taxas de reestenose binária, revascularização do vaso-alvo e infarto agudo do miocárdio<sup>36-38</sup>.

Por outro lado, no contexto dos SF de segunda geração, especialmente os mais recentes, com hastes ultrafinas, a sobreposição parece ter um impacto menos significativo nos desfechos

clínicos<sup>38,39</sup>. Além disso, devido às hastes mais finas, dentre outros fatores, esses dispositivos apresentam melhor navegabilidade, o que tem permitido a adoção de stents longos como alternativa preferencial. Estudos recentes indicam que o uso de stents longos, quando comparado ao emprego de múltiplos stents em *overlap*, está associado a menor tempo de procedimento, menor exposição à radiação, menor volume de contraste e redução nos custos do procedimento<sup>19,39,40</sup>.

Nesse contexto, os SF de segunda geração têm sido continuamente aprimorados, com o desenvolvimento de dispositivos progressivamente mais longos e com hastes ultrafinas ( $\leq 70 \mu\text{m}$ ), além de adotarem configurações de hastes híbridas, com presença de hastes fechadas nas bordas para aumentar a força longitudinal e células abertas no meio para facilitar o acesso a ramos laterais e o tratamento de lesões em bifurcação<sup>40,41</sup> (Figura 4).

**Figura 4 - Stents farmacológicos de nova geração, com hastes ultrafinas ( $\leq 70 \mu\text{m}$ ) e polímero biodegradável ou sem polímero**

|                                                         | Orsiro                                                                              | CoroFlex learNeo                                                                    | Biomime                                                                             | Biomime Morph                                                                       | Evermine 50                                                                           | MiStent                                                                               | Supraflex Cruz                                                                        |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         |  |  |  |  |  |  |  |
| Company                                                 | Biotronik                                                                           | B. Braun                                                                            | Meril                                                                               | Meril                                                                               | Meril                                                                                 | Stentys                                                                               | Sahajanand Medical Technologies (SMT)                                                 |
| Platform material and Strut thickness ( $\mu\text{m}$ ) | 2.5 to 3 mm<br>3.5 to 4 mm<br>60<br>80                                              | 2 to 3 mm<br>3.5 to 4 mm<br>55<br>65                                                | 65                                                                                  | 65                                                                                  | 50                                                                                    | 64                                                                                    | 60                                                                                    |
| Crossing Profile                                        | 0.95 mm                                                                             | 0.79 to 0.96 mm                                                                     | 0.83 to 1.19 mm                                                                     | 0.93 to 1.03                                                                        | 0.83 to 1.19                                                                          | n.a.                                                                                  | 0.95 mm                                                                               |
| Available diameters (mm)                                | 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0                                                      | 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0                                                 | 2.0, 2.25, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5                                                 | 2.75-2.25, 3.0-2.5, 3.5-3.0                                                         | 2.0, 2.25, 2.50, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5                                             | n.a.                                                                                  | 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5                                              |
| Lengths available (mm)                                  | 9 to 40                                                                             | 9 to 38                                                                             | 8 to 48                                                                             | 30 to 60                                                                            | 8 to 48                                                                               | n.a.                                                                                  | 8 to 48 mm                                                                            |
| Polymer type                                            | Biodegradable (proBIO®)                                                             | Polymer free                                                                        | Biodegradable Biocompatible                                                         | Biodegradable Biocompatible                                                         | Biodegradable Biocompatible                                                           | Biodegradable                                                                         | Biodegradable                                                                         |
| Coating distribution                                    | Circumferential                                                                     | -                                                                                   | Circumferential                                                                     | Circumferential                                                                     | Circumferential                                                                       | Circumferential                                                                       | Circumferential                                                                       |
| Polymer material and thickness                          | 3.5 $\mu\text{m}$ abutment<br>7.5 $\mu\text{m}$ luminal                             | -                                                                                   | 2 $\mu\text{m}$                                                                     | 2 $\mu\text{m}$                                                                     | 2 $\mu\text{m}$                                                                       | 5 $\mu\text{m}$ /<br>15 $\mu\text{m}$                                                 | 4-5 $\mu\text{m}$                                                                     |
| Polymer absorption                                      | 15 months                                                                           | -                                                                                   | 60 days                                                                             | 60 days                                                                             | 60 days                                                                               | 3 months                                                                              | 9-12 months                                                                           |
| Eluted drug                                             | Sirolimus                                                                           | Sirolimus and Probucol                                                              | Sirolimus                                                                           | Sirolimus                                                                           | Everolimus                                                                            | Sirolimus (microcrystals)                                                             | Sirolimus                                                                             |
| Drug dose                                               | 1.4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$                                                       | 1.2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$                                                       | 1.25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$                                                      | 1.25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$                                                      | 1.25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$                                                        | 2.4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$                                                         | 1.4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$                                                         |
| Drug release                                            | 50% by 1 month<br>80% by 3 months                                                   | 80% by 28 days<br>100% by 90 days                                                   | 30-40 days                                                                          | 30-40 days                                                                          | 30-40 days                                                                            | 9 months                                                                              | 70% by 1 week<br>100% by 3-4 months                                                   |
|                                                         |  |  |  |  |                                                                                       |                                                                                       |                                                                                       |
|                                                         | Cobalt-Chromium                                                                     | PLLA                                                                                | PLLA and PLGA                                                                       | PLLA + PCL + PVP                                                                    |                                                                                       |                                                                                       |                                                                                       |

Fonte: Leone et al.<sup>41</sup>.

## 1.4 STENTS CÔNICOS (*TAPERED*)

As artérias coronárias apresentam um diâmetro progressivamente menor ao longo de seu trajeto, configurando um formato cônico (*tapered*), conforme descrito pela Lei de Finet<sup>42</sup>. Considerando essa característica anatômica, alguns autores levantaram a hipótese de que stents longos, tradicionalmente cilíndricos - isto é, com diâmetro uniforme ao longo de toda sua extensão -, poderiam impactar negativamente os desfechos clínicos quando implantados em vasos com esse formato afunilado. A discrepância entre o diâmetro fixo do stent e a redução gradual do calibre vascular pode resultar na subestimação do diâmetro proximal ou na superestimação do diâmetro distal, o que, por sua vez, poderia comprometer o sucesso agudo do procedimento. Esse desajuste geométrico pode aumentar o risco de dissecação na borda distal, má-aposição das hastes no segmento proximal e alterações no processo de cicatrização neointimal, potencialmente elevando o risco de reestenose ou trombose intrastent<sup>43,44</sup>.

Diante dessa problemática, foram desenvolvidos SF de segunda geração, longos e muito longos, com formato cônico (*tapered*), com o objetivo de acompanhar a redução luminal gradual do vaso e, assim, minimizar esses efeitos adversos associados à discrepância entre o diâmetro proximal e distal<sup>44</sup>. Estudos iniciais demonstraram resultados promissores, tanto em avaliações agudas, como no seguimento de médio prazo<sup>45-48</sup>, contudo, até o momento, não foram realizados reestudos angiográficos, no seguimento destes pacientes, com utilização de OCT.

Dessa forma, os estudos sobre o recobrimento das hastes, após o implante de stents farmacológicos de segunda geração mais recentes, têm se concentrado predominantemente em dispositivos “curtos”, com extensão média inferior a 30 mm<sup>49,50</sup>. Até o momento, não há dados disponíveis sobre o processo de cicatrização e recobrimento das hastes de stents de segunda geração, ultrafinos, com comprimento superior a 30 mm, tampouco sobre o padrão de cicatrização neointimal em stents longos de formato cônico (*tapered*). Nesse sentido, o presente estudo buscou avaliar o processo de cicatrização neointimal de stents farmacológicos de segunda geração, contemporâneos, com hastes ultrafinas e formato cônico (*tapered*), com comprimento variando entre 30 mm e 60 mm, utilizando OCT por meio de reestudo angiográfico aos 6 meses.

## **2 OBJETIVOS**

Analisar o processo de cicatrização neointimal, por angiografia e OCT, bem como os demais dados de eficácia e segurança, de pacientes com lesões “*de novo*” longas ou muito longas, tratados com o SF cônico (*tapered*), com hastes ultrafinas, BioMime® Morph (Meril Life Sciences, Vapi, Índia), com comprimento entre 30 mm e 60 mm.

## 2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a porcentagem de hastes recobertas, por lesão tratada, à OCT realizada no reestudo de 6 meses após a angioplastia coronária, com implante do stent farmacológico cônico, com hastes ultrafinas, BioMime® Morph.

## 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

### 2.2.1 Objetivo secundário de imagem intracoronária

- Percentual de hastes mal-apostas, por lesão.

### 2.2.2 Objetivos secundários de segurança (aos 30 dias, 6 meses e 1 ano)

- Eventos cardíacos adversos maiores (ECAM): desfecho combinado de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) e revascularização do vaso-alvo;
- Morte por qualquer causa;
- IAM não fatal;
- Revascularização do vaso-alvo;
- Trombose intrastent.

### 2.2.3 Objetivos secundários de eficácia

- Avaliação da performance do stent intraprocedimento (navegabilidade);
- Sucesso angiográfico;
- Sucesso do procedimento;
- Revascularização da lesão-alvo aos 6 e 12 meses.



### **3 MÉTODOS**

### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

O TAPER-I foi um estudo prospectivo, unicêntrico, de braço único, conduzido exclusivamente no Serviço de Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), em que pacientes consecutivos, portadores de DAC estável, com indicação, após discussão do caso em reunião clínica, de angioplastia coronária de até duas lesões longas ( $> 20$  mm)<sup>51</sup> e/ou muito longas ( $> 30$  mm)<sup>32,35,51,52</sup>. Em todos os pacientes, pelo menos um stent de 30 mm a 60 mm de comprimento foi implantado, utilizando os SF de segunda geração, em formato cônico (*tapered*), com hastes ultrafinas, BioMime® Morph, cujas características detalhadas são descritas a seguir.

O protocolo deste estudo e seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram apresentados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP, sob o número de registro 3.210.690, e pela Comissão Científica do Programa de Pós-Graduação da USP (Universidade de São Paulo) (Anexos A e B). Este estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT04805619, conforme exigido pelas diretrizes de boas práticas clínicas (ICH-GCP).

### 3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, com DAC crônica, com quadro clínico de angina estável, equivalente isquêmico ou mesmo assintomáticos, que apresentassem teste provocativo positivo para isquemia miocárdica, nos quais a estratificação invasiva confirmou DAC com lesões longas, muito longas, ou múltiplas lesões sequenciais, com indicação, após discussão do caso em sessão clínica, de ICP, desde que o tratamento pudesse ser realizado com um único stent por vaso, até o máximo de 2 vasos tratados por participante. Durante o procedimento índice, foi permitido o tratamento de lesões longas ( $> 20$  mm), ou muito longas ( $> 30$  mm), com diâmetro  $\geq 2,5$  mm a  $\leq 4,0$  mm, por estimativa visual, que satisfizessem todos os critérios de elegibilidade.

Os pacientes foram informados sobre o protocolo do estudo previamente à sua participação, incluindo os possíveis riscos e benefícios, e forneceram o TCLE assinado, após sua devida apresentação e oportunidade para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Os participantes tiveram seus dados demográficos, do procedimento e de acompanhamento clínico coletados por 12 meses após o procedimento índice, sendo submetidos a uma angiografia de controle aos 6 meses, acompanhada de estudo por imagem de OCT, com a utilização do cateter *Dragonfly*® (Abbott® Vascular, Inc., Santa Clara, California, EUA).

### 3.2.1 Critérios de inclusão

#### 3.2.1.1 Critérios clínicos de inclusão

- Ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos;
- Doença arterial coronária estável, com angina estável ou equivalente isquêmico, ou ainda pacientes assintomáticos, que possuísem evidência objetiva de isquemia;
- Indicação de ICP, após discussão do caso em sessão clínica;
- Os participantes deveriam atender a todos os critérios de elegibilidade e assinar o TCLE, para serem incluídos no estudo.

#### 3.2.1.2 Critérios angiográficos de inclusão

- Até duas lesões “*de novo*”, em até dois vasos nativos;
- Lesões longas, com previsão inicial de poderem ser tratadas com apenas um stent, de 30 mm a 60 mm, por vaso;
- Vasos-alvo com diâmetro de 2,5 mm a 4,0 mm.

### 3.2.2 Critérios de exclusão

#### 3.2.2.1 Critérios clínicos de exclusão

- Uso prévio de braquiterapia ou presença de stent no vaso-alvo (reestenose);
- Fração de ejeção < 35%;
- Diátese hemorrágica;
- Contraindicação ou alergia à aspirina, inibidores do P2Y12 (Ex.: clopidogrel), heparina ou aos componentes dos stents;
- História de anafilaxia a contraste iodado;
- Creatina sérica > 2,0 mg/dL;
- Leucócitos totais < 3.500 cels/mm<sup>3</sup>;
- Plaquetas < 100.000 /mm<sup>3</sup>;
- Gravidez;
- Cirurgia programada para os próximos 6 meses, a menos que a terapia antiplaquetária dupla possa ser mantida no período periprocedimento;

- Comorbidades que limitem a expectativa de vida a menos de 12 meses ou que afetem a aderência ao protocolo de estudo;
- Impossibilidade de fornecer o consentimento livre e esclarecido.

### 3.2.2.2 Critérios angiográficos de exclusão

- Lesão de tronco  $\geq 50\%$ ;
- Lesão ostial;
- Tortuosidade acentuada do vaso-alvo;
- Calcificação grave do vaso-alvo, com indicação de terapia adjuvante, como aterectomia rotacional;
- Lesão-alvo em bifurcação (ramo lateral com diâmetro  $\geq 2$  mm, que pudesse requerer stent);
- Vaso-alvo ocluído (Fluxo *TIMI* grau 0/1);
- Participante com reestenose intrastent;
- Lesão-alvo localizada em enxerto cirúrgico, como ponte de safena, mamária ou radial.

## 3.3 PROCEDIMENTOS

### 3.3.1 Medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes

Pré-procedimento:

- Ácido acetilsalicílico: 100 mg iniciando pelo menos 12 horas antes do procedimento, quando o participante ainda não estiver recebendo tal medicação;
- Clopidogrel: 75 mg, iniciado pelo menos 12 horas antes do procedimento, quando o participante ainda não estiver recebendo tal medicação.

Durante o procedimento:

- Heparina: *bolus* inicial intravenoso, com 100 u/kg, com *bolus* adicionais se necessário, objetivando-se um TCA  $> 300$  segundos.

Pós-procedimento:

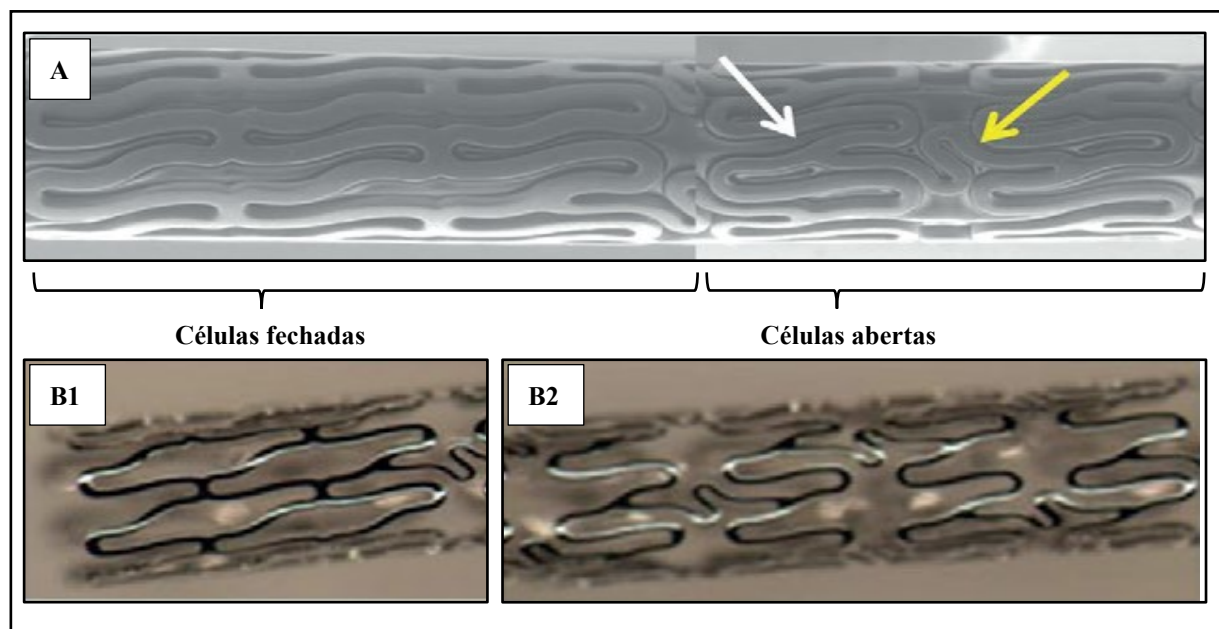
- Ácido acetilsalicílico: 100 mg/dia;
- Clopidogrel: 75 mg/dia.

A terapia antiplaquetária dupla mantida por pelo menos 6 meses.

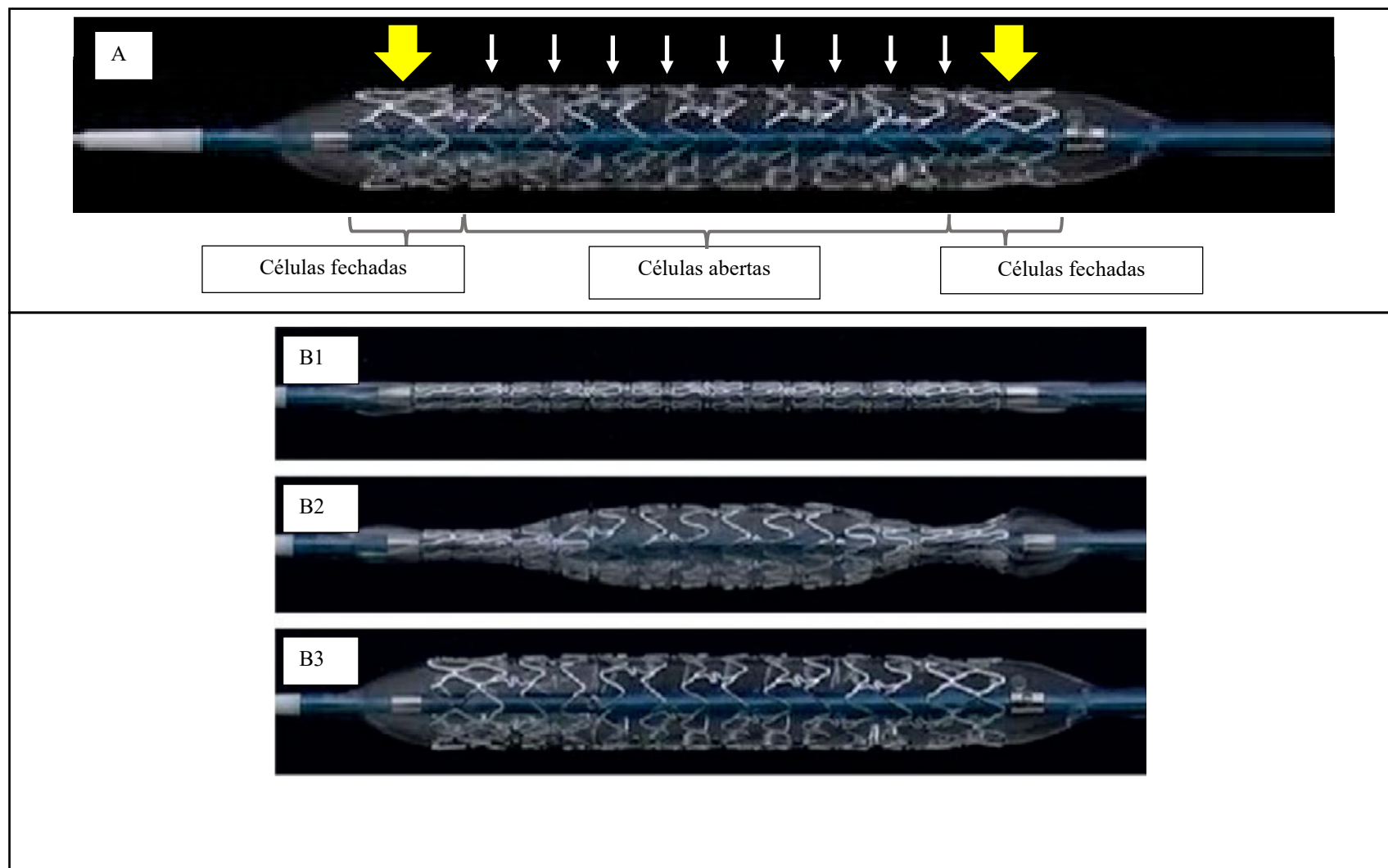
### 3.3.1.1 Dispositivo utilizado no estudo

O stent BioMime<sup>®</sup> Morph é um SF, de segunda geração, com formato cônico (*tapered*) e hastes ultra-finas (65  $\mu\text{m}$ ), construído em cromo-cobalto, flexível, com polímero (2  $\mu\text{m}$ ) biocompatível e biodegradável, composto de *Poly-L-Lactic Acid* (PLLA) e *Poly-Lactic-co-Glycolic Acid* (PLGA), eluído com sirolimus (1,25  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de área do stent) (Figura 5). Apresenta design híbrido, com células abertas em seu maior trajeto, e células fechadas em suas extremidades, para uma expansão controlada e consequente redução do risco de dissecação de bordas (Figuras 6 e 7).

**Figura 5 - Conformação híbrida do stent**



**A:** Magnificação, por microscopia eletrônica, do stent montado sobre o balão, demonstrando sua conformação híbrida, com células fechadas nas bordas e células abertas em seu corpo. *Seta branca:* coroa; *Seta amarela:* conector. **B:** Visão do stent expandido, observando-se: **B1:** borda do stent, com células fechadas; e **B2:** corpo do stent, com células abertas.

**Figura 6 - Liberação controlada do stent**

**A.** Demonstração esquemática: as bordas, com células fechadas (*setas amarelas*), têm uma resistência maior à expansão, enquanto seu corpo, com células abertas (*setas brancas*), é mais complacente; **B1.** Stent montado ("crimpado") sobre seu balão; **B2.** Primeira fase da insuflação, com dilatação inicial do corpo do stent; **B3.** Fase fina da insuflação do stent, com dilatação das bordas.

O formato cônico (*tapered*) do stent BioMime® Morph se dá pelo fato do mesmo apresentar afilamento gradual, em função de seu balão de liberação, que apresenta diâmetro proximal 0,5 mm maior que o diâmetro distal (Figura 7). A estrutura do stent permite sobredimensionamento na proporção de até 1,5 vez, sem alteração significativa da estrutura. Atualmente este stent é disponível nos diâmetros (proximal/distal) 2,75/2,25 mm, 3,0/2,5 mm ou 3,5/3,0 mm, com comprimentos de 30 mm, 40 mm, 50 mm ou 60 mm.

**Figura 7 - Stent BioMime® Morph, com calibre distal menor que o proximal**



Desenho esquemático, demonstrando o formato cônico (*tapered*) do stent, com o diâmetro distal (d2) sendo 0,5 mm menor que o diâmetro proximal (d1).

### 3.3.1.2 Procedimentos para implante dos stents

A via de acesso poderia ser radial ou femoral. A preparação e acesso percutâneo foram realizados de acordo com os procedimentos padrão do hospital. Após a via de acesso ser obtida, era administrada heparina, na dose de 100 UI/kg, com doses posteriores se necessário, objetivando-se um tempo de coagulação ativado (TCA) > 300 segundos. A seleção do cateter-guia (5F, 6F ou 7F) ficou a critério do operador, visando ao cateterismo do vaso-alvo e suporte adequado para o procedimento. Após a canulação do vaso, era realizada administração de nitrato intracoronário.

O implante de stent e sua mensuração deveriam ser realizados de acordo com as instruções de uso. O stent deveria ter suas bordas proximal e distal ancorados nas referências de vaso sem aterosclerose significativa (lesão angiográfica < 30%), proximal e distal à estenose-alvo, garantindo cobertura completa da lesão.

A lesão-alvo era ultrapassada por um fio-guia 0,014" de angioplastia, não sendo obrigatória a pré-dilatação, que ficou a critério do operador, apesar de ser recomendada. Nos casos em que se optou pela realização da pré-dilatação, a mesma deveria ser realizada com cateteres-balão com diâmetro até 0,5 mm menor do que o diâmetro de referência do vaso, e

comprimento menor do que o do stent a ser implantado. Com o objetivo de garantir a consistência e a padronização do cuidado ao longo do estudo, os investigadores empregaram técnicas e materiais similares em todos os procedimentos.

Todos os procedimentos foram realizados utilizando a técnica de pós-dilatação, a qual deveria ser realizada, preferencialmente, com cateter-balão não complacente, de diâmetro semelhante ou maior do que o stent implantado, porém de comprimento menor. Em todos os casos foi utilizada técnica de *StentBoost*<sup>®</sup> (Philips Medical Systems, Best, Holanda), para otimizar o resultado do stent durante a pós-dilatação.

Para selecionar o tamanho apropriado de stent/balão, o investigador deveria:

1. Medir o diâmetro do vaso de referência;
2. Calcular o tamanho do balão utilizando curvas de observância nas instruções de uso para alcançar a proporção stent/vaso de 1,1:1, antes da colocação do stent;
3. Selecionar o sistema de stent para o estudo que, em pressão nominal, forneça esta proporção. Exemplo: Uma proporção de stent/vaso de 1,1:1 para um vaso de referência de diâmetro médio de 3,2 mm implica no uso de um sistema de stent/balão de 3,5 mm ( $3,2 \times 1,1 = 3,5$  mm) utilizando a pressão nominal recomendada.
4. Seleção do comprimento do stent: a lesão da artéria coronária deveria ser coberta com SF único, de acordo com os tamanhos disponíveis.

Caso fosse encontrada resistência ao avançar o cateter balão ou o stent, o mesmo deveria ser retirado sob orientação fluoroscópica, podendo-se lançar mão de técnicas que permitissem o aumento do suporte do sistema, como o uso de uma guia auxiliar (*buddy wire*), cateter de extensão, dentre outras. A posição adequada do stent era reconfirmada por injeção de contraste. O balão de entrega do stent era então progressivamente insuflado até a pressão nominal recomendada, como indicado nas instruções de uso.

A proporção stent/vaso de 1,1:1 deveria ser alcançada, sendo obrigatória a realização de pós-dilatação, na qual o stent deveria ser atravessado novamente com um balão, preferencialmente não complacente, dimensionado de forma adequada. Centralizado o balão dentro do stent e dilatado novamente, para alcançar a proporção adequada em relação ao segmento tratado.

Após o esvaziamento e retirada do balão, uma nova angiografia deveria ser realizada. A expansão adicional do stent, utilizando um balão maior e/ou sob pressões mais altas, deveria ser usada para alcançar o dimensionamento adequado para cada segmento do stent. Após o procedimento, uma nova angiografia deveria ser obtida a partir dos ângulos originais pré-procedimento, após a injeção intracoronária de nitratos e retirada do fio-guia.



O procedimento terminava quando o cateter-guia era removido e o participante estava fora da mesa. A partir desse momento, caso o cateter-guia fosse reinserido e uma nova dilatação realizada, isto deveria ser considerado como uma reintervenção, devendo ser registrada no prontuário médico.

### 3.3.2 Critérios para definição de implante adequado dos stents

O investigador deveria se empenhar em obter um resultado otimizado, conforme descrito abaixo, utilizando *quantitative coronary angiography* - angiografia coronária quantitativa (QCA) em linha, caso disponível. As seguintes definições foram utilizadas para descrever os resultados do tratamento:

Resultado esperado do stent é obtido quando dois critérios abaixo são aplicados:

- Estenose com diâmetro interno do stent  $\leq 10\%$  por meio de QCA;
- Diâmetro médio de referência do stent  $> 1,1$  em relação ao diâmetro de referência dos segmentos adjacentes.

## 3.4 SEGUIMENTO

Todos os participantes deveriam ser submetidos a avaliações de acompanhamento, de forma prospectiva, nos seguintes períodos: 30 dias, 3 meses, 6 meses (reestudo angiográfico + OCT) e 12 meses.

### 3.4.1 Acompanhamento clínico de 30 dias

Em 30 dias ( $\pm 7$  dias), por visita médica ou contato telefônico:

- Avaliação da isquemia/angina (classificação CCS de angina ou isquemia silenciosa);
- Eventos adversos;
- Terapia medicamentosa antiplaquetária/anticoagulante/anti-isquêmica.

### 3.4.2 Acompanhamento clínico de 3 meses

Em 3 meses ( $\pm 30$  dias), por visita médica ou contato telefônico:

- Avaliação da isquemia/angina (classificação CCS de angina);
- Eventos adversos;
- Terapia medicamentosa antiplaquetária/anticoagulante/anti-isquêmica.

### 3.4.3 Acompanhamento clínico e reestudo de 6 meses

Em 6 meses ( $\pm 30$  dias):

- Avaliação da isquemia/angina (classificação CCS de angina);
- Eventos adversos;
- Terapia medicamentosa antiplaquetária/anticoagulante/anti-isquêmica;
- Reestudo angiográfico;
- Estudo por imagem intracoronária, com OCT.

### 3.4.4 Acompanhamento clínico de 12 meses

Em 3 meses ( $\pm 30$  dias), por visita médica ou contato telefônico:

- Avaliação da isquemia/angina (classificação CCS de angina);
- Eventos adversos;
- Terapia medicamentosa antiplaquetária/anticoagulante/anti-isquêmica.

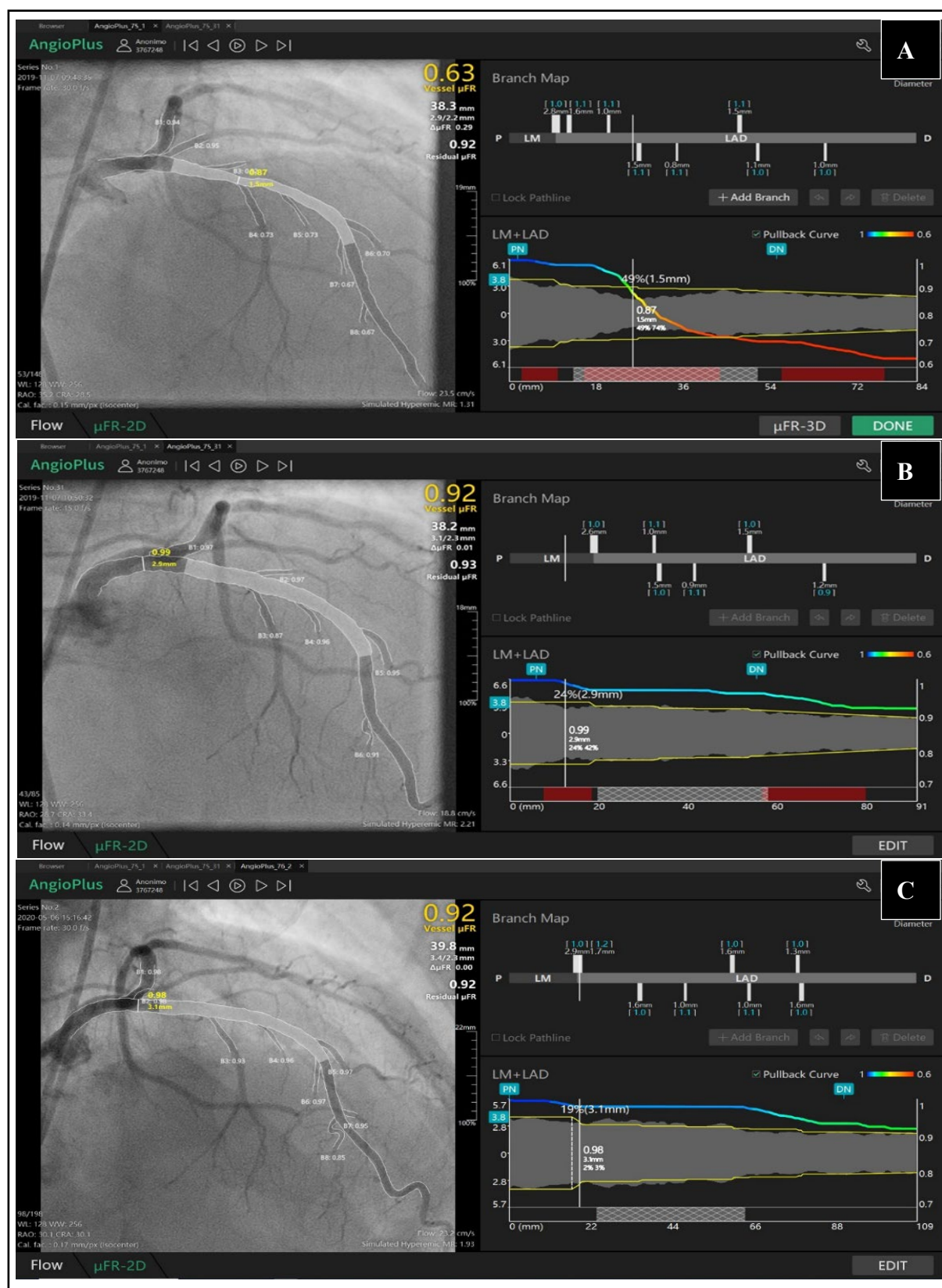
## 3.5 ANÁLISE DAS IMAGENS CORONÁRIAS

### 3.5.1 Imagens angiográficas

As imagens angiográficas foram gravadas a 15 quadros por minuto (*frames/s*), por equipamentos de angiografia com *flat-panel* (Allura Xper FD10 ou FD 20, Philips®, Amsterdam, Holanda). As injeções de contraste foram realizadas de forma manual, com um fluxo moderado e constante, conforme prática habitual do serviço.

A avaliação pela *QCA* foi realizada utilizando-se o *software* AngioPlus® (Pulse Medical Imaging Technology, Shangai, China) (Figura 8). O delineamento dos contornos luminiais no vaso-alvo foi feito de forma automática, por inteligência artificial (IA), usando uma rede neural convolucional, baseada na arquitetura *U-Net*<sup>53</sup>.

**Figura 8 - Exemplo de análise do QCA, pelo *software* AngioPlus®**



Análise pela QCA, a partir de imagens de angiografia, em três momentos distintos: **A.** Pré-intervenção; **B.** Imediatamente após intervenção; **C.** Reestudo em 6 meses.

### 3.5.2 Imagens de tomografia de coerência óptica

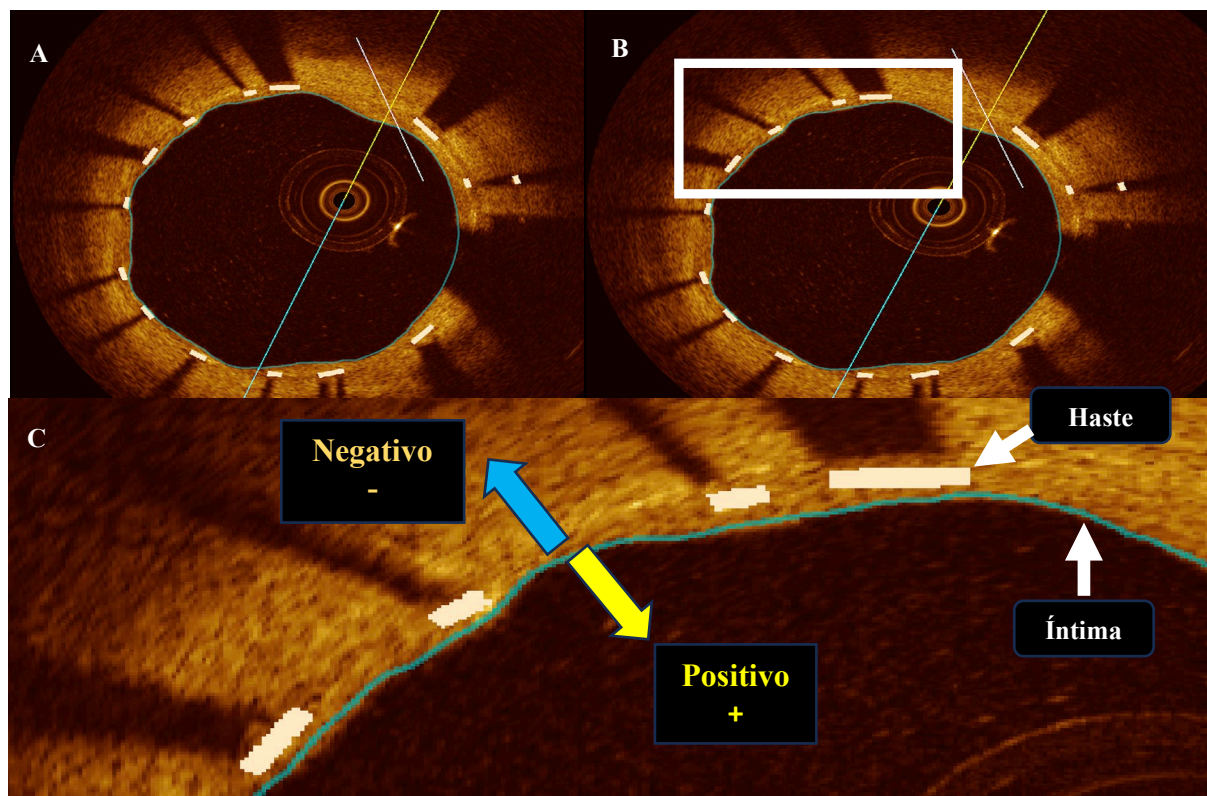
As imagens de OCT foram adquiridas 6 meses após o procedimento índice. Um fio-guia 0,014” era posicionado no segmento distal do vaso-alvo e um cateter de OCT (Dragonfly®, St Jude Medical, Stg Paul, MN) era avançado até o segmento distal ao stent, realizando-se o recuo (*pullback*) automático, com uma velocidade de 20 mm/s, durante o qual era realizado injeção contínua de contraste iodado.

As imagens de OCT (Figura 9) foram analisadas no *Core Lab* do *Washington Hospital Center*, em parceria com o Prof. Dr. Hector Garcia-Garcia, utilizando o *software OctPlus®* (*Pulse Medical Imaging Technology*, Shanghai, China), dedicado para tal tipo de análise. Ao se inserir as imagens no *software*, identifica-se o segmento de interesse, confirmando-se os frames de início e término da análise, para se dar início à detecção dos contornos luminais, assim como das hastes dos stents, de forma automática, por inteligência artificial (IA), usando uma rede neural convolucional, baseada na arquitetura *U-Net*<sup>53,54</sup>. Neste momento, pelo protocolo de análise do *Core Lab*, todos os frames eram revisados visualmente e, caso houvesse artefato na imagem comprometendo 50% ou mais da circunferência do vaso, o frame era excluído, não se permitindo realizar ajustes manuais. Após esta fase, o *software* calculava a distância das hastes até o lúmen, as áreas de má-aposição, percentual de recobrimento das hastes, área intrastent, área luminal mínima, bem como demais dados relacionados.





**Figura 10 - A:** corte transversal de um frame da corrida de OCT de um dos casos do TAPER-I; **B:** Seleção de uma área de interesse; **C:** Área de interesse magnificada, sinalizando hastes, a camada íntima e os valores das medidas a partir da íntima. Em direção à luz do vaso (seta amarela): valores positivos; em direção à camada média (seta azul): valores negativos



### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos como média  $\pm$  desvio padrão (DP) para variáveis distribuídas normalmente ou mediana [intervalo interquartil (IQR)] para dados distorcidos. A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada usando histogramas, teste de Kolmogorov-Smirnoff, gráficos de probabilidade normal e gráficos de dispersão residual. As comparações entre bordas proximais e distais foram realizadas usando testes t pareados para dados distribuídos normalmente e teste de Wilcoxon para dados não distribuídos normalmente. O desfecho primário foi a diferença na frequência de hastes recobertas entre bordas proximais e distais. Os desfechos secundários incluíram a diferença na frequência de hastes mal-apostas e a diferença na espessura neointimal entre as duas bordas. Para comparar bordas proximais e distais entre indivíduos, ao mesmo tempo em que considerava variações potenciais entre indivíduos, um modelo de efeitos aleatórios foi empregado. Essa abordagem reconhece que cada paciente pode ter características únicas que influenciam os resultados em ambas as bordas. O modelo assume que o tamanho do efeito (por exemplo, diferença na frequência de hastes recobertas, hastes mal-

apostas ou espessura neointimal entre bordas proximais e distais) varia aleatoriamente entre os indivíduos. Ao incorporar essa variação aleatória, o modelo fornece uma estimativa mais precisa do efeito geral e sua incerteza, considerando a variabilidade dentro do sujeito e entre os sujeitos. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada usando o *software* R Studio (R versão 4.4.2).

### 3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi submetido à Comissão Científica do Instituto do Coração e ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aprovado em 20 de março de 2019 com o número do parecer consubstanciado do CAAE 03999118.6.0000.0068.

### 3.8 FINANCIAMENTO DO ESTUDO

Os cateteres de OCT foram adquiridos com verba pesquisa da empresa Meril Life Sciences (Vapi, Gujarat, Índia), bem como os stents do estudo (BioMime<sup>®</sup> Morph) foram doados.

Ressalta-se que a empresa não teve acesso aos dados e não interferiu no estudo em nenhum momento. Todas as análises das imagens de OCT para o desfecho primário do estudo foram feitas de maneira cega e independente (*Core Lab Washington Hospital Center*).

## **4 RESULTADOS**



Entre junho de 2019 a dezembro de 2020, foi incluído um total de 35 pacientes, com o tratamento de 46 lesões. As características basais da população do estudo estão descritas na Tabela 1. A idade média dos pacientes foi  $64,2 \pm 9,1$  anos, sendo 54,3% homens, 91,4% hipertensos, 71,4% dislipidêmicos e 42,9% diabéticos. Destes, 10 (28,6%) já apresentavam diagnóstico prévio de doença coronária, sendo que 6 (17,1%) já haviam sido submetidos a angioplastia e 1 (2,8%) já havia sido revascularizado cirurgicamente. Todos apresentavam doença coronária isquêmica crônica, sendo que 29 (82,8%) tinham quadro de angina estável, e 6 (17,2%) eram assintomáticos, com testes provocativos positivos para isquemia.

**Tabela 1 - Características clínicas**

| Variáveis                                   | Pacientes (n=35) |
|---------------------------------------------|------------------|
| Idade, anos                                 | 64,2 $\pm$ 9,1   |
| Homens                                      | 19 (54,3)        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                    | 27,7 $\pm$ 4,2   |
| Etnia                                       |                  |
| Branco                                      | 29 (82,8)        |
| Preto                                       | 5 (14,3)         |
| Amarelo                                     | 1 (2,8)          |
| Hipertensão                                 | 32 (91,4)        |
| Dislipidemia                                | 25 (71,4)        |
| Diabetes mellitus                           | 15 (42,9)        |
| Insulina                                    | 1 (2,8)          |
| Doença renal crônica (TFG<60mL/min)         | 0                |
| Tabagista                                   | 1 (2,8)          |
| História Familiar de DAC                    | 18 (51,4)        |
| Insuficiência Cardíaca                      | 11 (31,3)        |
| AVC prévio                                  | 2 (5,7)          |
| Doença coronária prévia                     | 10 (28,6)        |
| IAM prévio                                  |                  |
| Angioplastia prévia                         | 6 (17,1)         |
| Revascularização coronária cirúrgica prévia | 1 (2,8)          |
| Função Ventricular esquerda                 |                  |
| Normal                                      | 23 (65,7)        |
| Disfunção leve                              | 12 (34,3)        |
| Apresentação clínica                        |                  |
| Angina estável                              | 29 (82,8)        |
| Isquemia silenciosa                         | 6 (17,1)         |

IMC: índice de massa corporal; TFG: taxa de filtração glomerular; DAC: doença arterial coronária; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Dados apresentados como média  $\pm$  DP (desvio padrão), ou n (%).

Na Tabela 2, são apresentadas as características dos procedimentos quanto aos pacientes ( $n = 35$ ), sendo que o maior percentual apresentava padrão obstrutivo biarterial (42,9%), seguido pelo uniarterial (42,9%) e, com o menor percentual, o padrão triarterial (20%). Aqui cabe ressaltar que todos os casos incluídos no estudo, inclusive aqueles com padrão obstrutivo triarterial, haviam passado previamente pelas reuniões clínicas (*Heart Team*) institucionais, nas quais havia sido indicado tratamento percutâneo de, no máximo, dois vasos. Todos os procedimentos índice foram realizados com introdutores e cateteres terapêuticos calibre 6F, sendo que a principal via de acesso foi a artéria radial, utilizada em 60% dos casos. Realizou-se o tratamento de uma média de 1,31 lesões por paciente, com um tempo médio de escopia de 19 min e 44 seg e um volume médio de contraste de  $175,7 \pm 76,6$  mL. Um paciente apresentou reação alérgica grave ao contraste (apesar de ter negado alergia ao iodo, inclusive já ter realizado exames contrastados, sem nenhuma reação até então), e um outro apresentou imagem de dissecção da borda distal do stent, com limitação do fluxo, tendo sido necessário o implante de um segundo stent, o qual selou a dissecção e garantiu fluxo TIMI III. O sucesso clínico foi alcançado em todos os casos.

**Tabela 2 - Características do procedimento, quanto aos pacientes**

| Variáveis                                 | n = 35                        |
|-------------------------------------------|-------------------------------|
| Extensão da doença coronária por paciente |                               |
| Uniarterial                               | 13 (37,1)                     |
| Biarterial                                | 15 (42,9)                     |
| Triarterial                               | 7 (20)                        |
| Acesso                                    |                               |
| Radial                                    | 21 (60)                       |
| Femoral                                   | 14 (40)                       |
| Cateter-guia 6F                           | 35 (100)                      |
| Tempo de escopia (mm:ss)                  | 19:44 (mín 06:11 / máx 54:32) |
| Volume de contraste (mL)                  | $175,7 \pm 76,6$              |
| Número de lesões tratadas por paciente    | 1,31                          |
| Complicação intraprocedimento             |                               |
| Alergia ao contraste                      | 1 (1/35; 2,8)                 |
| Dissecção de borda distal                 | 1 (1/46; 2,2)                 |
| Outra                                     | 0                             |
| Sucesso clínico                           | 35/35 (100)                   |

Dados apresentados como média  $\pm$  DP (desvio padrão), ou n (%).

Na Tabela 3, são apresentadas as características dos procedimentos, no que diz respeito especificamente às lesões (n = 46). Devido ao critério de seleção do estudo, todas as lesões eram tipo C, sendo que 14 (30,4%) apresentavam calcificação moderada. Conforme descrito acima, foi realizado o tratamento de uma média de 1,31 lesões por paciente, utilizando-se 14 (30,4%) stents de 30 mm, 13 (28,3%) de 40 mm, 9 (19,6%) de 50 mm e 10 (21,7%) de 60 mm, com uma extensão média de stent de  $43,3 \pm 11,4$  mm por lesão. A principal artéria tratada foi a coronária descendente anterior (29/46; 63%). Quanto aos diâmetros, foram utilizadas quantidades semelhantes entre eles, com cerca de um terço para cada uma destas medidas, sendo 15 (32,6%) de 2,75-2,25 mm, 15 (32,6%) 3,00-2,50 mm e 16 (34,8%) 3,50 mm x 3,00 mm. Durante o procedimento índice, 82,6% das lesões foram submetidas à pré-dilatação, tendo sido utilizado balão semicomplacente em 30 (65,2%) lesões, não-complacente em 7 (15,2%) e balão cortante (*cutting balloon*) em apenas uma (2,2%) das 46 lesões, sendo que todas foram submetidas à pós-dilatação com balões não-complacentes, a alta pressão (média de 19 atm). Não foi utilizada aterectomia rotacional ou orbital em nenhum dos casos. Quanto ao uso de medidas para aumento do suporte, não foi utilizado cateter de extensão em nenhum dos casos, tendo-se lançado mão da técnica de uma corda-guia 0,014" adicional (*buddy wire*) durante o tratamento de 8 (17,4 %) das lesões. Conforme descrito acima, um paciente apresentou dissecção da borda distal, após o implante de um Stent *BioMime*<sup>®</sup> *Morph* 2,75-2,25 mm x 50 mm, tendo sido necessário o implante de um segundo Stent, o *BioMime*<sup>®</sup> *Aura* 2,25 mm x 13 mm, que resolveu o quadro. O sucesso angiográfico foi alcançado em 100% das lesões.

**Tabela 3 - Características dos procedimentos, quanto às lesões**

| Variáveis                                              | n = 46      |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| Calcificação coronária moderada                        | 14 (30)     |
| Território / Vaso-alvo                                 |             |
| Descendente Anterior                                   | 29 (63,0)   |
| DA proximal                                            | 13          |
| DA média                                               | 15          |
| Diagonalis                                             | 1           |
| Coronária Direita                                      | 9 (19,6)    |
| CD proximal                                            | 3           |
| CD média                                               | 6           |
| Circunflexa                                            | 8 (17,4)    |
| CX proximal                                            | 2           |
| CX distal                                              | 3           |
| Primeiro Marginal                                      | 2           |
| Segundo Marginal                                       | 1           |
| Extensão média de stent por lesão, mm                  | 43,3 (11,4) |
| Extensão dos stents                                    |             |
| 30 mm                                                  | 14 (30,4)   |
| 40 mm                                                  | 13 (28,3)   |
| 50 mm                                                  | 9 (19,6)    |
| 60 mm                                                  | 10 (21,7)   |
| Diâmetros dos stents                                   |             |
| 2,75 - 2,25 mm                                         | 15 (32,6)   |
| 3,00 - 2,50 mm                                         | 15 (32,6)   |
| 3,50 - 3,00 mm                                         | 16 (34,8)   |
| Pré-dilatação                                          | 38 (82,6)   |
| Balão semicomplacente                                  | 30 (65,2)   |
| Balão não-complacente                                  | 7 (15,2)    |
| Balão "cortante" ( <i>cutting balloon</i> )            | 1 (2,2)     |
| Aterectomia rotacional / orbital                       | 0           |
| Necessidade de uso de técnicas para aumento do suporte |             |
| Cateter de extensão                                    | 0 (0)       |
| Técnica <i>Buddy wire</i>                              | 8 (17,4)    |
| Pós-dilatação                                          | 46 (100)    |
| Pressão média de pós-dilatação (atm)                   | 19          |
| Pressão máxima de pós-dilatação (atm)                  |             |
| 14                                                     | 1 (2,2)     |
| 16                                                     | 6 (13,0)    |
| 18                                                     | 17 (36,9)   |
| 20                                                     | 16 (34,8)   |
| 22                                                     | 4 (8,7)     |
| 24                                                     | 1 (2,2)     |
| 26                                                     | 1 (2,2)     |
| Complicações intraprocedimento                         | 2 (4,4)     |
| Reação alérgica ao contraste                           | 1           |
| Dissecção coronária                                    | 1           |
| Embolização distal                                     | 0           |
| Perfuração                                             | 0           |
| Necessidade de um segundo stent, devido à complicação  | 1 (2,2)     |
| Sucesso angiográfico                                   | 46 (100)    |

DA: coronária descendente anterior; CD: coronária direita; CX: coronária circunflexa; Técnica *Buddy wire*: utilização de um fio-guia 0,014" adicional, no intuito de se aumentar o suporte para navegação do balão e/ou stent até a lesão.

Dados apresentados como média ± DP (desvio padrão), n ou n (%).

Dos 35 pacientes, 32 (91,4%) realizaram reestudo angiográfico e com OCT aos 6 meses (Tabela 5), tendo sido analisadas 40 (87%) lesões, já que dois pacientes se mudaram de região e um terceiro se recusou a realizar o reestudo, por ter apresentado reação alérgica grave durante o procedimento índice.

Do ponto de vista da análise das imagens pela QCA, quanto aos momentos pré-intervenção, imediatamente após a mesma e no reestudo de 6 meses, observou-se, respectivamente, uma estenose máxima da área de 83,7%; 41,6% e 42%, um diâmetro luminal mínimo (DLM) de  $1,09 \pm 0,3$  mm;  $1,92 \pm 0,4$  mm e  $1,90 \pm 0,5$  mm, bem como uma estenose do diâmetro de  $59,7 \pm 9,3$ ;  $23,60 \pm 6,2$  e  $23,85 \pm 6,1$ , não tendo sido identificado estenose binária angiográfica (Tabela 4).

**Tabela 4 - Angiografia coronária quantitativa (QCA)**

| Variáveis                                               | n = 46          |
|---------------------------------------------------------|-----------------|
| Pacientes submetidos a reestudo angiográfico em 6 meses | 32 (91,4)       |
| Número de lesões reestudadas                            | 40 (87)         |
| Estenose máxima da área, %                              |                 |
| Pré                                                     | 83,7            |
| Pós                                                     | 41,6            |
| Reestudo                                                | 42,0            |
| Diâmetro luminal mínimo, mm                             |                 |
| Pré                                                     | $1,09 \pm 0,3$  |
| Pós                                                     | $1,92 \pm 0,4$  |
| Reestudo                                                | $1,90 \pm 0,5$  |
| Estenose do diâmetro, %                                 |                 |
| Pré                                                     | $59,65 \pm 9,3$ |
| Pós                                                     | $23,60 \pm 6,2$ |
| Reestudo                                                | $23,85 \pm 6,1$ |
| Reestenose binária angiográfica                         | 0               |

QCA: *Quantitative Coronary Angiography*.

Dados apresentados como %, n (%) ou média  $\pm$  DP (desvio padrão).

As imagens de OCT (Tabela 5) foram analisadas, inicialmente, **baseando-se nos cortes transversais**, tendo-se identificado um número de  $10,91 \pm 1,13$  hastes por corte, com área luminal média de  $7,53 \pm 1,87$  mm<sup>2</sup>, área média intrastent de  $7,25 \pm 1,27$  mm<sup>2</sup>, área neointimal média de  $3,04 \pm 1,04$  mm<sup>2</sup>, volume luminal  $251,04 \pm 99$  mm<sup>3</sup> e percentual de obstrução do volume líquido  $28,26 \pm 18,73$ .

Já em relação à análise **baseada nas hastes**, foram analisadas 71.360 hastes, com uma média de  $1.784 \pm 386$  hastes por lesão, tendo sido identificadas 70.297 (98,5%) hastes recobertas, nas quais, a espessura neointimal média foi de 97  $\mu\text{m}$ . Foram identificadas 1.063 (1,57%) hastes descobertas por lesão, sendo 1,23% descobertas e bem-apostas e 0,34% descobertas e mal-apostas. O número total de hastes mal-apostas foi 578 (0,81%), com uma distância máxima de má-aposição de 190  $\mu\text{m}$ .

**Tabela 5 - Resultados das imagens de OCT**

| Variáveis                                                       | Lesões (n=46)    |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| Pacientes submetidos a reestudo angiográfico e OCT em 6 meses   | 32 (91,4)        |
| Número de lesões reestudadas                                    | 40 (87)          |
| Análise por corte                                               |                  |
| Número de hastes analisadas por corte                           | $10,91 \pm 1,13$ |
| Área luminal média, $\text{mm}^2$                               | $7,53 \pm 1,87$  |
| Área média intrastent, $\text{mm}^2$                            | $7,25 \pm 1,27$  |
| Área neointimal média, $\text{mm}^2$                            | $3,04 \pm 1,04$  |
| Volume luminal, $\text{mm}^3$                                   | $251,04 \pm 89$  |
| Percentual de obstrução do volume líquido, %                    | $28,3 \pm 18,7$  |
| Análise por haste                                               |                  |
| Número de hastes analisadas (total)                             | 71.360           |
| Número médio de hastes analisadas por lesão                     | $1.784 \pm 386$  |
| Número de hastes recobertas (total)                             | 70.297           |
| Percentual de hastes recobertas por lesão                       | 98,51            |
| Número de hastes descobertas (total)                            | 1.063            |
| Percentual de hastes descobertas por lesão                      | 1,57             |
| Hastes descobertas e bem-apostas                                | 1,23             |
| Hastes descobertas e mal-apostas                                | 0,34             |
| Número de hastes mal-apostas (total)                            | 578              |
| Percentual de hastes mal-apostas                                | 0,81             |
| Espessura neointimal média das hastes recobertas, $\mu\text{m}$ | 97               |
| Distância máxima de má-aposição, $\mu\text{m}$                  | 190              |

OCT: tomografia de coerência óptica.

Dados apresentados como média  $\pm$  desvio padrão, % ou n (%).

Comparando-se os segmentos proximais com os distais, observou-se maior número de hastes mal-apostas nos segmentos proximais ( $9,67 \pm 10,3$  versus  $6,9 \pm 10,8$ ;  $p = 0,00890$ ). Já no que diz respeito ao recobrimento das hastes, não houve diferença significativa entre os segmentos (Tabela 6).

**Tabela 6 - Hastes descobertas e mal-apostas, comparando segmentos proximais *versus* distais**

| Variáveis                               | Proximal          | Distal            | <i>p</i> |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Número de lesões analisadas, por lesão  | 898,42 ± 318,5    | 885,58 ± 320,3    | 0,97     |
| Espessura neointimal, µm                | 70 ± 40           | 70 ± 40           | 0,248    |
| Número de hastes descobertas, por lesão | 12,1 ± 8,1        | 15,06 ± 8,9       | 0,059    |
| Percentual de hastes descobertas, %     | 1,3 ± 1,1         | 1,7 ± 1,3         | 0,059    |
| Número de hastes mal-apostas, por lesão | 9,57 ± 10,3       | 6,85 ± 10,8       | 0,0089   |
| Percentual de hastes mal-apostas, %     | 0,78 [0,43, 1,11] | 0,37 [0,09, 0,77] | 0,0027   |

Dados apresentados como média ± DP ou mediana [intervalo interquartil].

Todos os pacientes (35/35; 100%) cumpriram o seguimento clínico previsto, por um período de 368 ± 21 dias, durante o qual não houve morte, IAM ou trombose intrastent, porém dois pacientes fizeram nova intervenção percutânea, um (2,8%) tendo sido submetido à revascularização do vaso-alvo, mas não da lesão-alvo, e outro (2,8%) por progressão de doença em um outro vaso, diferente daquele inicialmente tratado (Tabela 7). Desta forma, ficou configurada ocorrência de um ECAM, devido ao paciente que apresentou revascularização do vaso-alvo.

**Tabela 7 - Seguimento clínico**

| Variáveis                          | n = 35   |
|------------------------------------|----------|
| Seguimento clínico de 1 ano        | 35 (100) |
| ECAM                               | 1 (2,8)  |
| Morte por qualquer causa           | 0        |
| IAM não fatal                      | 0        |
| Trombose intrastent                | 0        |
| Nova revascularização              |          |
| RLA                                | 0        |
| RVA                                | 1 (2,8)  |
| Progressão da doença em outro vaso | 1 (2,8)  |

ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; IAM: infarto agudo do miocárdio; RLA: revascularização da lesão-alvo; RVA: revascularização do vaso-alvo.

Dados apresentados como n (%).

## **5 DISCUSSÃO**



Este foi o primeiro estudo avaliando, por meio de OCT no seguimento, o processo de cicatrização neointimal de SF de segunda geração, com formato *cônico* e hastes ultrafinas (65  $\mu\text{m}$ ), eluídos com sirolimus, em pacientes portadores de DAC estável com lesões longas ( $\geq 30\text{mm}$ ).

O principal resultado foi a observação de um percentual de recobrimento das hastes de 98,5% no seguimento de 6 meses, bem como uma espessura neointimal média das hastes recobertas de 97  $\mu\text{m}$ , que são dados compatíveis com aqueles observados em estudos recentes com SF de segunda geração e hastes ultrafinas, porém de comprimento médio significativamente mais curtos (<30 mm vs. 43 mm)<sup>24,50,56,57</sup>.

Apesar de não ser sinônimo de endotelização, o recobrimento das hastes tem sido utilizado como um desfecho substituto para neoíntima, uma vez que estudos têm demonstrado que ele se relaciona inversamente com desfechos clínicos, como trombose intrastent e IAM, que indicam falha da lesão tratada, quando o recobrimento ocorre de forma incompleta e lentificada<sup>17,26</sup>. Além disso, uma reendotelização mais precoce e efetiva também pode se traduzir em menor necessidade de revascularização da lesão-alvo<sup>8</sup>.

Não há consenso sobre o grau ideal de recobrimento da haste em relação ao lúmen, pois diferentes estudos adotam distintos pontos de corte para definir essa distância<sup>49</sup>. A variação nos critérios, especialmente quanto à medida entre o centro reflexivo da haste e o lúmen do vaso que defina o recobrimento ou não da haste, dificulta a comparação entre os estudos. Para minimizar essa limitação metodológica, adotou-se o ponto de corte mais frequentemente utilizado em estudos recentes que avaliam SF de segunda geração<sup>49</sup>. Além disso, no estudo de Jinnouchi et al.<sup>58</sup>, avaliando diversos pontos de corte à OCT com correlação histológica, considerado o padrão-ouro, foi definido que tal ponto de corte seria de 40  $\mu\text{m}$ . Isso porque se considera que uma haste está endotelizada quando apresenta células luminais, com duas camadas abluminais de células musculares lisas e matriz extracelular. Desta forma, realizou-se uma análise complementar com tal parâmetro, pelo qual observou-se uma taxa de hastes recobertas de 41,87% aos 6 meses, que se assemelha aos dados encontrados em cenário semelhante, porém com stents mais curtos<sup>57</sup>.

No que diz respeito à aposição das hastes, observou-se uma taxa de má aposição de 0,81%, que também é bastante compatível com o observado em estudos anteriores<sup>25</sup>. Além disto, a distância máxima de má-aposição foi de 190  $\mu\text{m}$ , sem casos de má-aposição grave<sup>59</sup>. Apesar desta mínima diferença em mais hastes mal-apostas nos segmentos proximais, em números absolutos a diferença foi cerca de apenas três hastes por segmento, por lesão, o que não deve ser suficiente para causar um impacto significativo (número médio de hastes

avaliadas:  $898,4 \pm 318,5$  hastes nos segmentos proximais vs.  $885,6 \pm 320,3$  nos segmentos distais). Um dado que pode corroborar com tal hipótese é que, também na comparação entre as regiões proximal e distal dos stents, não foi observado diferenças significativas em relação ao recobrimento das hastes. Este dado também fala contra a hipótese de que, devido ao fluxo do sangue poder exercer carreamento (*washout*) do fármaco do segmento proximal para o distal do stent, causando uma diferença da dose efetiva em cada um destes pontos, pudesse haver um padrão diferente de recobrimento das hastes entre eles.

Aqui cabe lembrar o papel da IA no processo de análise das imagens adquiridas por OCT. Atualmente, a maneira utilizada para se calcular os dados a partir das imagens de OCT é, em grande parte, de forma manual, demandando um tempo significativo por cada lesão, com importante implicação em termos de reprodutibilidade, motivo pelo qual geralmente não se faz a análise de todos os cortes transversais, mas sim a cada 1 mm do vaso e/ou stent, na tentativa de minimizar o número de cortes (*frames*) a serem analisados e, consequentemente, reduzindo o tempo dispensado para tal processo. No entanto, com a utilização de *software* específico, que incorpora IA (OctPlus® Pulse Medical Imaging Technology, Shanghai, China), a identificação do contorno luminal, assim como das hastes, e consequente cálculo dos demais parâmetros são realizados de forma automatizada pelo *software*. Tais análises demandam poucos segundos, mesmo com os stents longos ou muito longos, utilizados neste estudo, poupando tempo de forma significativa, permitindo-se, inclusive, realizar a análise de todos os frames do segmento estudado, e não apenas a cada 1 mm. Além de demandar menos tempo para sua análise, tal *software* com IA parece reduzir de forma significativa a variabilidade intra e interobservador<sup>60</sup>. Tendo em vista tais ganhos de agilidade e, a princípio, de maior consistência nas análises, este tipo de *software*, com análise das imagens da OCT com uso da IA, pode ser promissor, principalmente no nicho dos stents mais longos, onde o impacto de tais benefícios pode ser ainda mais relevante. De toda forma, o consenso interdisciplinar para a aplicação da IA na análise de imagens intracoronárias, recomenda uma validação visual da segmentação realizada pelo *software*, até que se possa alcançar total confiança neste método<sup>61</sup>. Seguindo tal orientação, todos os frames adquiridos no atual estudo foram validados visualmente, de acordo com os parâmetros definidos no *Core Lab* do *Washington Hospital Center*.

Outro ponto que merece atenção é o fato de que, apesar de terem sido excluídos casos com calcificação grave ou tortuosidade acentuada, foi possível implantar com sucesso esses stents longos, de até 60 mm, utilizando-se exclusivamente cateteres-guia 6F, em sua maior parte por via radial (60%), sem uso de cateter de extensão, apesar da necessidade do uso da técnica de *buddy wire* em 8 (17,4%) lesões, sugerindo uma navegabilidade adequada, mesmo destes

stents tão longos. Isto poderia ser explicado, dentre outras questões, pelas hastes ultrafinas e pela configuração geométrica das hastes e crimpagem do balão.

Do ponto de vista clínico, um paciente (2,8%) necessitou de revascularização do vaso-alvo, mas não da lesão-alvo. Não houve óbitos, infarto ou trombose intrastent.

Na literatura pode-se observar outros estudos que analisaram o SF *cônico* BioMime® Morph, em populações com idade média semelhante à do estudo atual, porém em contextos diversos, incluindo as síndromes coronárias agudas (SCA) com e sem supra do segmento ST, DAC estável, oclusões crônicas, lesões com calcificações graves, dentre outras<sup>45-48,62</sup> (Tabelas 8 e 9).

**Tabela 8 - Estudos com stent BioMime® Morph: características clínicas**

| Variáveis                | TAPER - I  | Agostoni et al. <sup>62</sup> | Thevan et al. <sup>48</sup> | Patted et al. <sup>46</sup> | Valero et al. <sup>45</sup> |
|--------------------------|------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                          | n = 35     | n = 565                       | n = 88                      | n = 362                     | n = 50                      |
| Idade, anos              | 64,2 ± 9,1 | 65,53 ± 10,37                 | 63,3 ± 9,6                  | 61 ± 9,04                   | 65 ± 11                     |
| Sexo masculino           | 19 (54,3)  | 432 (76,46)                   | 61 (94)                     | 290 (80,1)                  | 33 (66)                     |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 15 (42,9)  | 176 (31,15)                   | 47 (72)                     | 170 (47)                    | 17 (34)                     |
| Apresentação clínica     |            |                               |                             |                             |                             |
| SCA Com Supra            | 0          | 96 (16,99)                    | 88 (100)                    | 69 (19,1)                   | 10 (20)                     |
| SCA Sem Supra            | 0          | 101 (17,88)                   | 0                           | 94 (26)                     | 30 (60)                     |
| DAC Estável              | 35 (100)   | 270 (47,79)                   | 0                           | 199 (55)                    | 6 (12)                      |
| Outros                   | 0          | 0                             | 0                           | 0                           | 0                           |

SCA: síndrome coronária aguda; DAC: doença arterial coronária

Dados apresentados como média ± DP (desvio padrão), ou n (%).

**Tabela 9 - Estudos com stent BioMime® Morph: sucesso do procedimento e seguimento**

| Variáveis                               | TAPER - I | Agostoni et al. <sup>62</sup> | Thevan et al. <sup>48</sup> | Patted et al. <sup>46</sup> | Valero et al. <sup>45</sup> |
|-----------------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                         | n = 35    | n = 565                       | n = 88                      | n = 362                     | n = 50                      |
| ECAM                                    | 1 (2,8)   | 15 (2,74)                     | 4 (4,5)                     | 9 (2,5)                     | 0                           |
| Morte por qualquer causa                | 0         | 8 (1,46)                      | 2 (2,3)                     | 6 (1,7)                     | 0                           |
| Infarto agudo do miocárdio              | 0         | 4 (0,73)                      | 2 (2,3)                     | 1 (0,3)                     | 0                           |
| Trombose intrastent                     | 0         | 2 (0,36)                      | 0                           | 1 (0,3)                     | 0                           |
| Nova revascularização                   |           |                               |                             |                             |                             |
| RLA                                     | 0 (0)     | 11 (12,01)                    | 2 (2,3)                     | 2 (0,6)                     | 0                           |
| RVA                                     | 1 (2,8)   | 13 (2,37)                     | 2 (2,3)                     | 2 (0,6)                     | 0                           |
| Livre de revascularização na lesão-alvo | 35 (100)  | 533 (97,26)                   | -                           | -                           | 50 (100)                    |
| Reestudo com imagem intracoronária      | 32 (91,4) | 0                             | 0                           | 0                           | 0                           |

ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; RLA: revascularização da lesão-alvo; RVA: revascularização do vaso-alvo.

A via de acesso radial foi a mais frequente, observando-se também predomínio dos cateteres-guia (terapêuticos) de calibre 6F, mantendo-se uma taxa de sucesso do dispositivo > 90%, mesmo em contextos mais complexos, com níveis variados de utilização de técnicas para aumento do suporte, como *buddy wire* e cateter de extensão<sup>45-48,62</sup>.

Dentre tais estudos, quatro apresentaram seguimento clínico médio de um ano. As taxas de complicações intraprocédimento, bem como de eventos adversos durante o período de seguimento, aparentemente se mostrou em linha com o que tem sido observado na literatura nestes perfis de pacientes<sup>45-48,62</sup>.

## 5.1 LIMITAÇÕES

Apesar dos resultados promissores, este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O tamanho amostral reduzido, com apenas 35 pacientes e 46 lesões tratadas, pode limitar a generalização dos achados para populações mais amplas e heterogêneas. Além disso, o desenho unicêntrico e a ausência de um grupo controle impedem a comparação direta dos SF cônicos (*tapered*) com outras abordagens, como SF cilíndricos convencionais ou estratégias alternativas de revascularização. Dessa forma, os resultados devem ser interpretados com cautela, visto que podem estar sujeitos a vieses.

Outro ponto relevante é o tempo de seguimento clínico, restrito a 12 meses, o que impossibilita uma avaliação abrangente da durabilidade da cicatrização neointimal e da ocorrência de eventos cardiovasculares tardios. A análise por OCT foi realizada apenas aos seis meses, sem dados adicionais para avaliar a progressão da cicatrização neointimal em períodos mais longos. Como a reestenose tardia e a trombose do stent podem se manifestar além do período analisado, estudos futuros são essenciais para validar a segurança e a eficácia da tecnologia.

Além disso, os critérios angiográficos de inclusão foram relativamente restritivos, exigindo que as lesões fossem passíveis de tratamento com um único stent, sem a presença de pacientes com SCA, oclusões crônicas, bifurcações significativas ou lesões em enxertos cirúrgicos. Essa seleção pode limitar a aplicabilidade dos resultados a cenários clínicos mais complexos, onde o impacto dos SF cônicos pode diferir do observado neste estudo.

Outro aspecto que merece consideração é a influência das técnicas de otimização do implante. Todos os procedimentos foram conduzidos com pós-dilatação sistemática, o que pode ter contribuído para a baixa taxa de má-aposição das hastes e para os elevados índices de recobrimento neointimal observados. No entanto, na prática clínica, a adesão a essas técnicas pode ser variável, podendo influenciar os desfechos clínicos em uma população mais heterogênea.

Diante dessas limitações, são necessários estudos adicionais, randomizados e multicêntricos, com amostras ampliadas e seguimento de longo prazo, para validar a eficácia e a segurança dos SF *cônicos*, em comparação aos dispositivos cilíndricos convencionais. Estudos mais amplos poderão fornecer dados robustos para definir o real impacto dessa tecnologia na prática clínica, além de identificar possíveis subgrupos de pacientes que possam se beneficiar mais dessa abordagem.

## **6 CONCLUSÕES**

O estudo TAPER-I demonstrou que a utilização do SF cônico BioMime® Morph, com hastes ultrafinas (65 µm) e comprimento entre 30 mm e 60 mm, foi segura e eficaz no tratamento de lesões coronárias longas, em pacientes com DAC estável. A avaliação por OCT, no seguimento de seis meses, revelou altas taxas de recobrimento neointimal, com um percentual médio de 98,5% de hastes recobertas e uma mínima incidência de hastes mal-apostas (0,81%).

Os resultados demonstraram sucesso clínico e angiográfico em todos os pacientes e lesões tratadas, com evolução clínica favorável, observando-se baixa necessidade de nova revascularização, sendo que apenas 5,7% dos pacientes necessitaram de nova intervenção, sem que houvesse revascularização da lesão originalmente tratada.

O desempenho técnico do dispositivo também foi satisfatório, com alta taxa de navegabilidade e cruzamento das lesões, sem necessidade de cateter de extensão ou técnicas avançadas de suporte na maioria dos casos. Além disso, a realização de pós-dilatação sistemática com balões não complacentes contribuiu para a otimização do implante, garantindo adequada aposição das hastes e facilitando o processo de cicatrização neointimal.

Esses achados sugerem que o uso de SF, de segunda geração, com formato cônico e hastes ultrafinas, pode representar uma abordagem promissora no tratamento de lesões coronárias extensas.

## REFERÊNCIAS\*

---

\* De acordo com Estilo Vancouver.



1. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, LeGrand KE, Mensah GA, Razo C, Stark B, Varieur Turco J, Roth GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Dec 20;80(25):2372-25.
2. World Heart Federatiol. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva: WHF; 2023.
3. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Dec 19;82(25):2350-473.
4. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, Souza MFM, Lorenzo AR, Fagundes Júnior AAP, Schaan BD, Silva CGSE, Castilho FM, Cesena FHY, Soares GP, Xavier Junior GF, Barreto Filho JAS, Passaglia LG, Pinto Filho MM, Machline-Carrion MJ, Bittencourt MS, Pontes Neto OM, Villela PB, Teixeira RA, Stein R, Sampaio RO, Gaziano TA, Perel P, Roth GA, Ribeiro ALP. Cardiovascular Statistics - Brazil 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2024 Feb;121(2):e20240079.
5. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jul;111(1):29-36.
6. Piccolo R, Giustino G, Mehran R, Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet*. 2015 Aug 15;386(9994):702-13.
7. Berry D. The unlocking of the coronary arteries: origins of angioplasty. A short historical review of arterial dilatation from Dotter to the creative Gruentzig. *Eur Heart J*. 2009 Jun;30(12):1421-2.
8. Giustino G, Colombo A, Camaj A, Yasumura K, Mehran R, Stone GW, Kini A, Sharma SK. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 26;80(4):348-72.
9. Ellis SG, Savage M, Fischman D, Baim DS, Leon M, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Teirstein PS, Walker C, et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation*. 1992 Dec;86(6):1836-44.
10. Eeckhout E, Kappenberger L, Goy JL. Stents for intracoronary placement: current status and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Mar 15;27(4):757-65.
11. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1247-54.
12. Borovac JA, D'Amario D, Vergallo R, Porto I, Bisignani A, Galli M, Annibali G, Montone RA, Leone AM, Niccoli G, Crea F. Neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation: a novel clinical and therapeutic challenge. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Apr 1;5(2):105-16.

13. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002 Jun 6;346(23):1773-80.
14. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):998-1008.
15. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009 Jun 30;119(25):3198-206.
16. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, Williams DO, Kimura T, Moliterno DJ. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 19;56(17):1357-65.
17. Bangalore S, Toklu B, Patel N, Feit F, Stone GW. Newer-Generation Ultrathin Strut Drug-Eluting Stents Versus Older Second-Generation Thicker Strut Drug-Eluting Stents for Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):2216-26.
18. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jan 16;375(9710):201-9.
19. Di Mario C, Kucukseymen S. Second generation drug eluting stent: The longer, the better? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022 Aug;100(2):188-9.
20. Templin C, Meyer M, Müller MF, Djonov V, Hlushchuk R, Dimova I, Flueckiger S, Kronen P, Sidler M, Klein K, Nicholls F, Ghadri JR, Weber K, Paunovic D, Corti R, Hoerstrup SP, Lüscher TF, Landmesser U. Coronary optical frequency domain imaging (OFDI) for in vivo evaluation of stent healing: comparison with light and electron microscopy. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1792-801.

21. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudek D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Räber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PW, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonoda S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Thim T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HM, van der Steen AF, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G; International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography (IWG-IVOCT). Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 20;59(12):1058-72.
22. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):2435-41.
23. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich KL, Giddings VL, Coleman L, Wong GK, Edelman ER. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011 Apr 5;123(13):1400-9.
24. Puri R, Otaegui I, Sabaté M, Serra-Peñaranda A, Puigfel M, Perez de Prado A, Nombela-Franco L, de la Torre Hernandez JM, Ortas Nadal R, Iniguez-Romo A, Jiménez G, Fernandez-Vazquez F, Cuellas-Ramon C, Gonzalo N, Alfonso Jiménez Diaz V, Duocastella L, Molina M, Amoros M, Perez I, Barria Perez A, Pelletier Beaumont E, Nicholls SJ, Garcia Del Blanco B, Rodés-Cabau J. Three- and 6-month optical coherence tomographic surveillance following percutaneous coronary intervention with the Angiolite® drug-eluting stent: The ANCHOR study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Feb 15;91(3):435-43.
25. Abhyankar A, Abizaid A, Chamié D, Patel G. Healing and early stent coverage after ultrathin strut biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stent implantation: SiBi optical coherence tomography study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Dec 1;98(7):1335-42.
26. Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Mintz GS, Waksman R. Supporting evidence from optical coherence tomography for shortening dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents implantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020 May;18(5):261-7.
27. Kaul U, Bhatia V. The trade-off of a long drug-eluting stent. *EuroIntervention*. 2021 Mar 19;16(16):1297-8.
28. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schömig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*. 1999 Jun 15;83(12):1617-22.

29. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005 Aug;1(2):219-27.
30. Yano H, Horinaka S, Ishimitsu T. Impact of everolimus-eluting stent length on long-term clinical outcomes of percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2018 May;71(5):444-51.
31. Suh J, Park DW, Lee JY, Jung IH, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Cheong SS, Kim JJ, Park SW, Park SJ. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Apr;3(4):383-9.
32. Bouras G, Jhamnani S, Ng VG, Haimi I, Mao V, Deible R, Cao S, Sudhir K, Lansky AJ. Clinical outcomes after PCI treatment of very long lesions with the XIENCE V everolimus eluting stent; Pooled analysis from the SPIRIT and XIENCE V USA prospective multicenter trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 May;89(6):984-91.
33. Kong MG, Han JK, Kang JH, Zheng C, Yang HM, Park KW, Kang HJ, Koo BK, Chae IH, Kim HS; Collaborators. Clinical outcomes of long stenting in the drug-eluting stent era: patient-level pooled analysis from the GRAND-DES registry. *EuroIntervention*. 2021 Mar 19;16(16):1318-25.
34. Lee CW, Park SJ. Stent length and outcomes after drug-eluting stent placement: time to redefine long lesions. *Coron Artery Dis*. 2017 Sep;28(6):452-453.
35. Honda Y, Muramatsu T, Ito Y, Sakai T, Hirano K, Yamawaki M, Araki M, Kobayashi N, Takimura H, Sakamoto Y, Mouri S, Tsutumi M, Takama T, Takafuji H, Tokuda T, Makino K. Impact of ultra-long second-generation drug-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Feb 1;87(2):E44-53.
36. Coughlan JJ, Aytakin A, Koch T, Wiebe J, Lenz T, Cassese S, Joner M, Koppa T, Xhepa E, Ibrahim T, Fusaro M, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Kufner S. Long-term clinical outcomes after drug eluting stent implantation with and without stent overlap. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022 Feb;99(3):541-51.
37. Räber L, Jüni P, Löffel L, Wandel S, Cook S, Wenaweser P, Togni M, Vogel R, Seiler C, Eberli F, Lüscher T, Meier B, Windecker S. Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 23;55(12):1178-88.
38. O'Sullivan CJ, Stefanini GG, Räber L, Heg D, Taniwaki M, Kalesan B, Pilgrim T, Zanchin T, Moschovitis A, Büllsfeld L, Khatatb AA, Meier B, Wenaweser P, Jüni P, Windecker S. Impact of stent overlap on long-term clinical outcomes in patients treated with newer-generation drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2014 Jan 22;9(9):1076-84.
39. Mori N, Okamoto N, Tanaka A, Yano M, Makino N, Egami Y, Shutta R, Sakata Y, Tanouchi J, Nishino M. Comparison of Angiographic and 1-Year Outcomes Between a Long Single Stent and Overlapping Double Stents in Patients With Newer-Generation Drug-Eluting Stents for Long Narrowings. *Am J Cardiol*. 2016 Jun 1;117(11):1724-8.

40. Gautier A, Hovasse T, Arroyo D, Untersee T, Garot P, Champagne S, Neylon A, Sanguineti F, Benamer H, Chevalier B, Lefèvre T. Safety and efficacy of 48 mm Xience Xpedition everolimus-eluting stent for the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022 Aug;100(2):179-87.
41. Leone A, Simonetti F, Avvedimento M, Angellotti D, Immobile Molaro M, Franzone A, Esposito G, Piccolo R. Ultrathin Struts Drug-Eluting Stents: A State-of-the-Art Review. *J Pers Med.* 2022 Aug 25;12(9):1378.
42. Finet G, Gilard M, Perrenot B, Rioufol G, Motreff P, Gavit L, Prost R. Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *EuroIntervention.* 2008 Jan;3(4):490-8.
43. Banka VS, Baker HA 3rd, Vemuri DN, Voci G, Maniet AR. Effectiveness of decremental diameter balloon catheters (tapered balloon). *Am J Cardiol.* 1992 Jan 15;69(3):188-93.
44. Yu Y, Zhou Y, Ma Q, Jia S, Wu S, Sun Y, Liu X, Zhao Y, Liu Y, Shi D. The conical stent in coronary artery improves hemodynamics compared with the traditional cylindrical stent. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15;227:166-71.
45. Valero E, Consuegra-Sánchez L, Miñana G, García-Blas S, Rodríguez JC, Moyano P, Sanchis J, Núñez J. Initial experience with the novel BioMime 60 mm-long sirolimus-eluting tapered stent system in long coronary lesions. *EuroIntervention.* 2018 Jan 20;13(13):1591-4.
46. Patted SV, Jain RK, Jiwani PA, Suryavanshi S, Raghu TR, Raveesh H, Rajalakshmi S, Thakkar AS, Turiya PK, Desai PJ, Patted AS, Sharma KH. Clinical Outcomes of Novel Long-Tapered Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in Real-World Patients With Long Diffused *De Novo* Coronary Lesions. *Cardiol Res.* 2018 Dec;9(6):350-7.
47. Lupi A, Ugo F, De Martino L, Infantino V, Iannaccone M, Iorio S, Di Leo A, Colangelo S, Zanera M, Schaffer A, Persampieri S, Garbo R, Senatore G. Real-World Experience With a Tapered Biodegradable Polymer-Coated Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Long Coronary Artery Stenoses. *Cardiol Res.* 2020 Aug;11(4):219-25.
48. Thevan B, Abdulrahman A, Subbramanyam S, Chachar TS, Yousif N, Noor HA, Amin H, Abdulqader F, Shivappa S. Real-World Experience with a 60-mm-Long Stent in the Setting of Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Heart Views.* 2022 Jul-Sep;23(3):133-7.
49. Otaegui Irueta I, González Sucarrats S, Barrón Molina JL, Pérez de Prado A, Massotti M, Carmona Ramírez MÁ, Martí G, Bellera N, Serra B, Serra V, Domingo E, López-Benito M, Sabaté M, Ferreira González I, García Del Blanco B. Can an ultrathin strut stent design and a polymer free, proendothelializing probucol matrix coating improve early strut healing? The FRIENDLY-OCT trial. An intra-patient randomized study with OCT, evaluating early strut coverage of a novel probucol coated polymer-free and ultra-thin strut sirolimus-eluting stent compared to a biodegradable polymer sirolimus-eluting stent. *Int J Cardiol.* 2022 Aug 1;360:13-20.

- 
50. Matsuhiro Y, Egami Y, Okamoto N, Kusuda M, Sakio T, Nohara H, Sugae H, Kawanami S, Kawamura A, Ukita K, Nakamura H, Yasumoto K, Tsuda M, Matsunaga-Lee Y, Yano M, Nishino M, Tanouchi J. Early vascular healing of ultra-thin strut polymer-free sirolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: USUI-ACS study. *Cardiovasc Interv Ther*. 2023 Jan;38(1):55-63.
  51. Konigstein M, Redfors B, Zhang Z, Kotinkaduwa LN, Mintz GS, Smits PC, Serruys PW, von Birgelen C, Madhavan MV, Golomb M, Ben-Yehuda O, Mehran R, Leon MB, Stone GW. Utility of the ACC/AHA Lesion Classification to Predict Outcomes After Contemporary DES Treatment: Individual Patient Data Pooled Analysis From 7 Randomized Trials. *J Am Heart Assoc*. 2022 Dec 20;11(24):e025275.
  52. Sgueglia GA, Belloni F, Summaria F, Conte M, Cortese B, Silva PL, Ricci R, Liroy E, Pucci E, Gaspardone A. One-year follow-up of patients treated with new-generation polymer-based 38 mm everolimus-eluting stent: the P38 study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Feb 1;85(2):218-24.
  53. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, La Manna A, Burzotta F, Ozaki Y, Marco V, Boi A, Fineschi M, Fabbicocchi F, Taglieri N, Niccoli G, Trani C, Versaci F, Calligaris G, Ruscica G, Di Giorgio A, Vergallo R, Albertucci M, Biondi-Zoccai G, Tamburino C, Crea F, Alfonso F, Arbustini E. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):383-91.
  54. Prati F, Romagnoli E, Burzotta F, Limbruno U, Gatto L, La Manna A, Versaci F, Marco V, Di Vito L, Imola F, Paoletti G, Trani C, Tamburino C, Tavazzi L, Mintz GS. Clinical Impact of OCT Findings During PCI: The CLI-OPCI II Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Nov;8(11):1297-305.
  55. Konishi A, Shinke T, Otake H, Takaya T, Osue T, Kinutani H, Kuroda M, Takahashi H, Terashita D, Shite J, Hirata K. Serial Optical Coherence Tomography Evaluation at 6, 12, and 24 Months After Biolimus A9-Eluting Biodegradable Polymer-Coated Stent Implantation. *Can J Cardiol*. 2015 Aug;31(8):980-8.
  56. Andreasen LN, Balleby IR, Barkholt TØ, Hebsgaard L, Terkelsen CJ, Holck EN, Jensen LO, Maeng M, Dijkstra J, Antonsen L, Kristensen SD, Tu S, Lassen JF, Christiansen EH, Holm NR. Early healing after treatment of coronary lesions by thin strut everolimus, or thicker strut biolimus eluting bioabsorbable polymer stents: The SORT-OUT VIII OCT study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2023 Mar;101(4):787-97.
  57. Nakamura D, Mizote I, Ishihara T, Matsuhiro Y, Okuno S, Shiraki T, Tsujimura T, Okamoto N, Itaya N, Nakayoshi T, Kikuchi A, Kawai T, Nojima Y, Takahara M, Morita T, Hikoso S, Nakatani D, Mano T, Yamada T, Ueno T, Nishino M, Nanto S, Sakata Y. Comparison of Vessel Responses Following Combined Sirolimus-Eluting and Endothelial Progenitor Cell Stent and Ultra-Thin Sirolimus-Eluting Stent Implantation by Serial Optical Coherence Tomography and Coronary Angioscopy: A Multicenter Observational Study. *Am J Cardiol*. 2025 Jan 23:S0002-9149(25)00030-X.

58. Jinnouchi H, Otsuka F, Sato Y, Bhoite RR, Sakamoto A, Torii S, Yahagi K, Cornelissen A, Mori M, Kawakami R, Kolodgie FD, Virmani R, Finn AV. Healthy Strut Coverage After Coronary Stent Implantation: An Ex Vivo Human Autopsy Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020 May;13(5):e008869.
59. Foin N, Gutiérrez-Chico JL, Nakatani S, Torii R, Bourantas CV, Sen S, Nijjer S, Petraco R, Kouser C, Ghione M, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Francis DP, Wong P, Di Mario C, Davies JE, Serruys PW. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Apr;7(2):180-9.
60. Garg M, Garcia-Garcia HM, Calderón AT, Gupta J, Sortur S, Levine MB, Singla P, Picchi A, Sardella G, Adamo M, Frigoli E, Limbruno U, Rigattieri S, Diletti R, Boccuzzi G, Zimarino M, Contarini M, Russo F, Calabro P, Andò G, Varbella F, Garducci S, Palmieri C, Briguori C, Sánchez JS, Valgimigli M. Reproducibility of an artificial intelligence optical coherence tomography software for tissue characterization: Implications for the design of longitudinal studies. *Cardiovasc Revasc Med.* 2024 Jan;58:79-87.
61. Maehara A. Editorial: Do you believe artificial intelligence or my interpretation? *Cardiovasc Revasc Med.* 2024 Jan;58:88-9.
62. Agostoni P, Van Kuijk JP, Knaapen P, Fouladvand F, Hudec M, Nicosia A, Kervinen K, Tomasello SD, Singh RSA, Vishwanathan GN, Merkely B, Liew HB, Al Faraidy K, Corbett C, Dawood S, Choudhury A, Alhaddad IA, Zaman A, Kraaijeveld AO, Pepe M. Clinical outcomes of the BioMime™ morph coronary stent system for long (30 to ≤56 mm length) coronary lesions: Three-year follow-up of the Morpheus Global Registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2025 Feb 23:S1553-8389(25)00061-2.
63. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman B, Fearon WF, Taggart D, Kappetein AP, Krucoff MW, Vranckx P, Windecker S, Cutlip D, Serruys PW; Academic Research Consortium. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation.* 2018 Jun 12;137(24):2635-50.
64. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Oct 1;82(4):E266-355.
65. Klein LW, Nathan S, Maehara A, Messenger J, Mintz GS, Ali ZA, Rymer J, Sandoval Y, Al-Azizi K, Mehran R, Rao SV, Lotfi A. SCAI Expert Consensus Statement on Management of In-Stent Restenosis and Stent Thrombosis. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023 May 18;2(4):100971.

## **GLOSSÁRIO**



**Calcificação coronária grave:** Múltiplas opacificações persistentes, da parede coronária, visíveis em mais de uma projeção, circundando completamente o lúmen da artéria coronária, no local da lesão<sup>29</sup>.

**Calcificação coronária moderada:** Múltiplas opacificações persistentes, da parede coronária, visíveis em mais de uma projeção, circundando apenas parte do lúmen da artéria coronária, no local da lesão<sup>29</sup>.

**Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM):** Taxa de desfechos combinados de óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal ou revascularização do vaso-alvo.

**Hastes mal-apostas:** hastes do stent cujo centro reflexivo apresente uma distância até o lúmen maior que 87  $\mu\text{m}$  (ou 0,087 mm), ou seja, maior que a soma da espessura da haste (65  $\mu\text{m}$ ), com a espessura do polímero (2  $\mu\text{m}$ ) e mais o fator de correção de 20  $\mu\text{m}$ <sup>25</sup>.

**Hastes recobertas:** hastes do stent que apresentem uma espessura neointimal, ou distância do centro reflexivo da haste até o lúmen, menor que zero<sup>25,50,55</sup>.

**Lesão-alvo em bifurcação:** presença de ramo lateral  $> 2,0$  mm de diâmetro e que possa requerer stent<sup>63</sup>.

**Overlap:** Termo em inglês que representa a sobreposição parcial das hastes de dois stents, quando implantados contíguos um ao outro.

**Performance do stent intraprocimento:** navegabilidade, cruzamento das lesões e necessidade de manobras adicionais, para aumento de suporte e viabilizar seu posicionamento (guia 0,014" extra, ou "buddy-wire", cateter de extensão, troca de cateter, etc.).

**Reestenose binária intrastent e intrassegmento:** definidas como a presença ou não de reestenose com  $> 50\%$  do diâmetro intrastent ou no segmento.

**Revascularização da lesão-alvo:** definida como a reintervenção percutânea da lesão-alvo, ou a revascularização cirúrgica do vaso-alvo devido à reestenose ou outra complicação da lesão-alvo<sup>63</sup>.

**Revascularização do vaso-alvo:** definida como reintervenção percutânea ou revascularização cirúrgica de qualquer segmento do vaso-alvo, incluindo ou não a lesão-alvo<sup>63</sup>.

**Sucesso angiográfico:** definido como uma redução do grau de estenose para menos de 10% do diâmetro, com um fluxo TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) grau 3, sem a oclusão de um ramo lateral significativo, dissecação com limitação de fluxo, embolização distal ou trombo à angiografia<sup>64</sup>.

**Sucesso do procedimento:** definido como sucesso angiográfico, sem a ocorrência de uma complicação clínica maior intra-hospitalar (ex.: morte, IAM, acidente vascular cerebral (AVC) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) de emergência<sup>64</sup>.

**Técnica do fio-guia auxiliar (*buddy wire*):** utilização de um segundo fio guia 0,014”, de angioplastia, para incremento do suporte do sistema, facilitando, assim, a navegação do balão e/ou Stent até a lesão-alvo.

**Tortuosidade coronária acentuada do vaso-alvo:** presença de uma ou mais curvaturas de 90° ou mais, ou três ou mais curvaturas de 45° a 90°, proximais ao segmento doente<sup>29</sup>.

**Trombose intrastent (TS):** é uma oclusão trombótica aguda ou subaguda que geralmente se manifesta como um infarto agudo do miocárdio (IAM) ou síndrome coronariana aguda (SCA) e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade<sup>65</sup>.

**ANEXOS**

**Anexo A - Termo de aprovação no CEP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo prospectivo para avaliação da cicatrização neointimal por tomografia de coerência ótica do stent farmacológico cônico Biomime Morph (Estudo TAPER-I)

**Pesquisador:** Henrique Barbosa Ribeiro

**Área Temática:** Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

**Versão:** 2

**CAAE:** 03999118.6.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
Meril Life Sciences Pvt. Ltd.

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.210.690

**Apresentação do Projeto:**

Os stents longos ou muito longos, apesar de representarem um maior desafio de navegabilidade até a lesão, principalmente em artérias tortuosas e/ou calcificadas, apresentam a vantagem de propiciar um procedimento mais curto, com menor utilização de contraste, menor exposição à radiação, menor custo, menor risco de oclusão de ramos laterais, bem como uma menor interferência no fluxo local. No entanto, como alguns vasos possuem um formato afunilado ("tapering"), com diâmetro progressivamente menor em seus segmentos mais distais, pode-se observar uma desproporção significativa (mismatch) do calibre do vaso entre as zonas de ancoramento (landing zone) proximal e distal do stent. Tal desproporção pode levar, ao se escolher o diâmetro do stent (que, de maneira geral é o mesmo em toda sua extensão), à subestimação em relação ao diâmetro de referência proximal do vaso ou superestimação em relação ao diâmetro de referência distal, gerando aumento do estresse da parede do vaso, com consequente aumento do risco de reestenose. Tendo em vista tal situação, foram desenvolvidos stents longos ou muito longos em formato cônico, com redução progressiva do seu diâmetro entre sua porção proximal e distal, permitindo-se respeitar o fenômeno de afunilamento ("tapering") da artéria coronária nos casos de necessidade de tratamento de lesões muito longas. Alguns destes stents apresentam também um design híbrido, com células fechadas nas extremidades e abertas no meio, permitindo uma expansão mais eficaz em sua porção média (evitando-se assim o

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.210.690

fenômeno de “dog-boning”). No entanto, ainda faltam estudos na literatura avaliando se tais stents em formato cônico tenham efetivamente um padrão de expansão, aposição e posterior recobrimento de hastes melhores que os stents de formato habitual, bem como se existe melhora dos desfechos clínicos com o uso desta nova tecnologia. Assim, este estudo prospectivo, braço único, unicêntrico, incluindo pacientes que apresentem pelo menos uma lesão longa ou muito longa ( 30 mm), que serão tratados com angioplastia coronária e implante do stent farmacológico de formato cônico Biomime Morph, visa analisar o processo de cicatrização neointimal por angiografia e tomografia de coerência ótica (OCT), bem como os demais dados de eficácia e segurança, de pacientes com lesões “de novo” longas ou muito longas tratados com o stent farmacológico cônico Biomime Morph.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** O objetivo primário deste estudo é avaliar a porcentagem de hastes do stent recobertas e endotelizadas, bem como a porcentagem de hastes malapostas pela OCT realizada aos 6 meses. Para a análise do desfecho primário, a área do stent e medidas subsequentes serão baseadas no contorno abluminal. **Objetivo Secundário:** Identificar:- Sucesso angiográfico.- Sucesso de procedimento.- Revascularização da lesão alvo aos 6 e 12 meses.- Revascularização do vaso alvo aos 6 e 12 meses.- Perda luminal intra-segmento (incluindo a porção intra-stent e as bordas de 5 mm proximal e distal) aos 6 meses.- Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM) aos 30 dias, 6 meses e 1 ano, definidos como óbito, infarto não fatal ou revascularização do vaso alvo.- Trombose do stent até 1 ano.- Perda luminal intra-stent aos 6 meses.- Reestenose binária intra-stent e intra-segmento.- Obstrução neointimal percentual média intra-stent à imagem do OCT.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os riscos aos pacientes submetidos a implante de stent incluem:- Ocorrência de um novo entupimento no local tratado;- Formação de coágulos de sangue que podem causar um infarto do miocárdio (ataque cardíaco);Nesses casos, hospitalização imediata e realização de angiografia de emergência podem ser necessárias para reestabelecer o fluxo sanguíneo. Este tipo de complicação também pode requerer cirurgia cardíaca de emergência.- Alergia ao contraste;- Sangramento;- Morte. Além disso, pode haver outros eventos adversos potenciais que são imprevisíveis no momento. **Benefícios:** A angioplastia é o procedimento padrão para o tratamento da doença cardiovascular. O stent BioMime Morph é um dispositivo de excelência e será doado aos participantes do estudo pelo patrocinador. O dispositivo é utilizado de forma rotineira em países em que já foi aprovado (66 países, incluindo a Comunidade Europeia e UK).

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br





USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.210.690

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa interessante e com desenho adequado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Novo TCLE incluiu as solicitações do parecer prévio e esta de acordo com a Resolução 466/12

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                                | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222056.pdf | 31/01/2019<br>19:12:26 |                                      | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | UAP011_TAPER_TCLE_versao1p2_30jan2019.pdf     | 31/01/2019<br>19:11:24 | Elaine Lagonegro<br>Santana Martinho | Aceito   |
| Outros                                                    | UAP011_TAPER_carta_resposta_pendencia.pdf     | 31/01/2019<br>19:10:53 | Elaine Lagonegro<br>Santana Martinho | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | 9_UAP011_TAPER_FRassinada.pdf                 | 03/12/2018<br>10:44:20 | Natassja Huemer                      | Aceito   |
| Outros                                                    | 8_UAP011_Situacao_Registro_Produto.docx       | 13/11/2018<br>12:28:15 | Natassja Huemer                      | Aceito   |
| Outros                                                    | 8_UAP011_Situacao_Registro_Produto_merg.pdf   | 13/11/2018<br>12:28:04 | Natassja Huemer                      | Aceito   |
| Outros                                                    | 7_UAP011_TAPER_Decl_doacao.pdf                | 13/11/2018<br>12:25:09 | Natassja Huemer                      | Aceito   |
| Cronograma                                                | 6_UAP011_TAPER_cronograma.docx                | 13/11/2018<br>10:10:55 | Natassja Huemer                      | Aceito   |
| Cronograma                                                | 6_UAP011_TAPER_Cronograma.pdf                 | 13/11/2018<br>10:10:47 | Natassja Huemer                      | Aceito   |

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.210.690

|                                                           |                                                                       |                     |                 |        |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores                               | 5_UAP011_TAPER_Decl_Gerais_do_Investigador.doc                        | 13/11/2018 10:10:37 | Natassja Huemer | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | 5_UAP011_TAPER_Decl_Gerais_do_InvestigadorTAPER_Decl_Investigador.pdf | 13/11/2018 10:10:28 | Natassja Huemer | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | 4_UAP011_TAPER_Decl_InfraEstrutura.doc                                | 13/11/2018 10:10:18 | Natassja Huemer | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | 4_UAP011_TAPER_Decl_InfraEstrutura.pdf                                | 13/11/2018 10:10:12 | Natassja Huemer | Aceito |
| Outros                                                    | 3_UAP011_TAPER_SGP.pdf                                                | 13/11/2018 10:09:50 | Natassja Huemer | Aceito |
| Outros                                                    | 3_UAP011_TAPER_SGP_signed.pdf                                         | 13/11/2018 10:08:43 | Natassja Huemer | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_UAP011_TAPER_TCLE_versao1_1_26set2018.docx                          | 13/11/2018 10:08:16 | Natassja Huemer | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_UAP011_TAPER_TCLE_versao1_1_26set2018.pdf                           | 13/11/2018 10:08:08 | Natassja Huemer | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | 1_UAP011_TAPER_protocolo_12ago2018.docx                               | 13/11/2018 10:07:53 | Natassja Huemer | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | 1_UAP011_TAPER_protocolo_12ago2018.pdf                                | 13/11/2018 10:07:44 | Natassja Huemer | Aceito |
| Outros                                                    | 0_UAP011_TAPER_Memorando_Submissao_Inicial.doc                        | 13/11/2018 10:07:26 | Natassja Huemer | Aceito |
| Outros                                                    | 0_UAP011_TAPER_Memorando_Submissao_Inicial.pdf                        | 13/11/2018 10:07:10 | Natassja Huemer | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.210.690

SAO PAULO, 20 de Março de 2019

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



## Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Estudo prospectivo para avaliação da cicatrização neointimal por tomografia de coerência ótica do stent farmacológico cônico Biomime Morph (Estudo TAPER-I)
2. **PESQUISADOR:** Dr. Henrique B. Ribeiro  
**CARGO/FUNÇÃO:** Médico/Pesquisador Responsável  
**INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:** 115727-SP  
**UNIDADE DO HCFMUSP:** Unidade de Hemodinâmica

Você está sendo convidado para participar de um estudo clínico. Sua participação neste estudo é totalmente voluntária e o tratamento médico a que você tem direito não sofrerá nenhum impacto caso você decida não participar deste estudo.

Antes de decidir se quer participar deste estudo, por favor, leia esse documento atentamente e procure entender do que se trata. Sinta-se a vontade para fazer perguntas ao médico sobre o estudo, o dispositivo em investigação, qualquer conteúdo deste documento, etc. Você também pode conversar com a sua família a respeito. Leve o tempo que precisar para decidir se quer ou não participar deste estudo.

#### O que é este estudo?

Trata-se de um estudo de pesquisa clínica, que será conduzido no Instituto do Coração do HCFMUSP, com previsão de incluir 35 participantes com doença arterial coronária.

O objetivo deste estudo é analisar o processo de cicatrização, bem como demais dados de eficácia e segurança, do stent farmacológico cônico Biomime Morph, utilizado durante a angioplastia de pacientes com lesões *de novo* (não submetidas a outras intervenções prévias) muito longas.

Doença arterial coronária é uma condição na qual se observa obstrução (entupimento) de uma ou mais coronárias (artérias do coração). A angioplastia coronária é o procedimento de desobstrução (desentupimento), "através do cateterismo", de uma lesão (obstrução / entupimento) localizada em uma artéria do coração (coronária).

Durante a angioplastia costuma-se implantar um ou mais stents, que se tratam de uma espécie de malha metálica, de forma cilíndrica (tubular), com o objetivo de proteger a área tratada (desentupida), reduzindo a chance do entupimento voltar a ocorrer neste mesmo local. Existem dois tipos principais de stents, que são os stents convencionais e os farmacológicos. Os stents farmacológicos são diferentes dos stents convencionais pelo fato de serem construídos com um fármaco (remédio) aderido (colado) em sua estrutura metálica, com o objetivo de aumentar o grau de proteção da área tratada, reduzindo ainda mais a chance de voltar a ocorrer novo entupimento no local tratado.

Seu médico avaliou e verificou que você tem uma doença arterial coronária, com entupimento significativo em pelo menos uma coronária (artéria do coração), com indicação de ser submetida a uma angioplastia com implante de stent, conforme explicado acima.

Página 1 de 6

## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Para participar deste estudo você deverá apresentar algumas características de saúde específicas. Além disso, o seu médico irá verificar se você atende alguns critérios de participação. Como participante deste estudo, você será submetido a uma angioplastia e receberá o implante de um ou mais stents farmacológicos, conforme descrito abaixo.

### **Qual é o dispositivo que está sendo estudado?**

O dispositivo aqui estudado é um stent farmacológico, eluidor de sirolimus, com o nome BioMime Morph. Este dispositivo foi projetado para manter a sua coronária (artéria do coração) aberta após ser desobstruída (desentupida). Resultados de estudos clínicos e a experiência obtida com o uso comercial deste tipo de dispositivo demonstraram que os mesmos são seguros e eficazes no tratamento de seres humanos.

### **Quais são as outras opções de tratamento?**

Para tratar o entupimento da artéria do seu coração, existem alternativas, tais como: cirurgia de revascularização, que é uma cirurgia invasiva onde o cirurgião retira uma artéria ou veia saudável e cria outro caminho para o sangue circular no seu coração, sem passar pela área entupida; angioplastia com balão, que é um procedimento onde um balão muito pequeno é colocado na artéria entupida para abrir espaço para circulação do sangue; outra opção é o implante de um stent não-farmacológico, que é um tubo metálico de hastes bem finas, sem medicação, que é colocado no local da artéria que está entupida para abrir espaço e reestabelecer o fluxo sanguíneo.

### **Por que você está sendo convidado para participar do estudo e qual o objetivo deste estudo?**

Seu médico lhe examinou e diagnosticou que você apresenta estenose da artéria coronária, uma doença onde os vasos sanguíneos que irrigam o músculo do coração estão estreitados ou entupidos. Este estreitamento das artérias coronárias faz com que pouco sangue chegue ao músculo do coração, causando alguns efeitos indesejáveis. De maneira a melhorar o fluxo sanguíneo e aliviar estes efeitos, seu médico indicou a abertura (desentupimento) desta artéria. O procedimento de angioplastia e implante de um stent em um vaso coronário começa quando um cateter (tubo) pequeno e flexível, com um balão preso à sua extremidade (ponta) é introduzido através de uma pequena punção ou incisão (abertura) feita em sua virilha ou em seu punho/braço, e é conduzido através dos vasos do seu corpo até chegar à artéria a ser tratada no coração. O cateter com balão será posicionado no local a ser tratado utilizando raios-X e meio de contraste (corante) com iodo. Quando inflado (enchido), esse balão irá ampliar a abertura (lúmen) do seu vaso e será realizado o implante de um stent. Este é um procedimento padrão chamado angioplastia.

Você é um potencial participante deste estudo, em decorrência de seu histórico médico. Leve o tempo que for necessário para ler esse documento atentamente e participe sua família se desejar. Você terá um médico à sua disposição para maiores esclarecimentos referente ao procedimento e ao estudo.

### **Eu tenho que participar?**

Sua participação neste estudo é completamente voluntária. Você é livre para se recusar a participar deste estudo, sem que isso afete o tratamento a que você tem direito.

Página 2 de 6



## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Se você decidir participar, será solicitado que você assine duas vias deste documento e que rubrique todas as páginas. Ao assinar este documento, você indica que entendeu a informação fornecida e que concorda em participar do estudo. O médico também irá assinar as duas vias. Você receberá uma das vias assinada e datada para guardar.

Mesmo após ter assinado este documento, você é livre para interromper a sua participação no estudo, a qualquer momento, sem fornecer qualquer explicação. A decisão de não participar do estudo ou interromper a participação não irá afetar o tratamento padrão a ser realizado, assim como você não perderá nenhum benefício a que tem direito.

### **O que acontecerá comigo se eu decidir participar e quais os procedimentos envolvidos no estudo?**

Após assinar este documento, o seu histórico médico será revisado para confirmar se você pode participar deste estudo. Assim que for verificado que você atende a todos os critérios necessários, a angioplastia será realizada para implante do stent farmacológico BioMime Morph. O procedimento de angioplastia, implante do stent, medicação antes, durante e após o procedimento, coleta de exames e permanência no hospital seguem os padrões de uma rotina já estabelecida para este tipo de procedimento na instituição. Após o término do procedimento, você ficará sob observação no hospital. O seu coração será monitorado através de um eletrocardiograma (ECG) após o procedimento e antes da alta hospitalar.

O médico pedirá que você retorne ao hospital nos seguintes períodos: 30 dias, 3 meses, 6 meses e 12 meses após a angioplastia, para verificar o seu estado de saúde e se você está tomando a medicação (remédios) prescrita de forma correta.

Aos 6 meses, você deverá realizar uma angiografia coronária (novo cateterismo), com estudo por imagem de tomografia de coerência ótica (OCT), que irá avaliar como este stent que foi implantado está dentro do seu coração.

### **Quais são as possíveis desvantagens, eventos adversos e riscos de participar?**

Existem alguns desconfortos e riscos relacionados com a sua doença, o procedimento de angioplastia e o uso de stent. Estes riscos são potencialmente os mesmos neste estudo. Não acreditamos que o uso do stent BioMime Morph irá modificar estes riscos. Os riscos aos pacientes submetidos a implante de stent em geral incluem:

- Ocorrência de um novo entupimento no local tratado;
- Formação de coágulos de sangue que podem causar um infarto do miocárdio (ataque cardíaco);

Nesses casos, hospitalização imediata e realização de angiografia de emergência podem ser necessárias para reestabelecer o fluxo sanguíneo. Este tipo de complicação também pode requerer cirurgia cardíaca de emergência.

- Alergia ao contraste;
- Sangramento;
- Morte;
- Além de outros eventos já conhecidos e listados na instrução de usos dos dispositivos.

Solicite ao médico maiores informações, se desejar.

Página 3 de 6

## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Além disso, pode haver outros eventos adversos potenciais que são imprevisíveis no momento.

### **Quais os possíveis benefícios de participar?**

A sua participação neste estudo pode não trazer nenhum benefício a curto prazo para você, porém, a angioplastia é o procedimento padrão que irá lhe ajudar a se recuperar da sua doença cardiovascular. No entanto, a ciência médica e futuros pacientes poderão se beneficiar de sua participação.

Você não será pago por sua participação nesta pesquisa. Contudo, todas as despesas decorrentes da sua participação serão reembolsadas pelo patrocinador do estudo, assim como ao seu acompanhante, se necessário.

O dispositivo utilizado neste estudo, stent BioMime Morph é um dispositivo de excelência e será doado aos participantes do estudo pelo patrocinador, juntamente com o Clopidogrel: medicação que deverá ser utilizada por 6 meses após o implante do stent.

### **O que acontece se novas informações se tornarem disponíveis?**

Às vezes, durante a condução de um estudo clínico, novas informações tornam-se disponíveis sobre o tratamento/tecnologia utilizado que está sendo estudado. Se isso acontecer, seu médico irá lhe fornecer as novas informações e irá perguntar se você deseja continuar no estudo. Caso você deseje continuar participando do estudo será solicitado que você assine um termo de consentimento (documento como este) atualizado.

Além disso, ao receber novas informações, o seu médico pode considerar que o melhor para você seja retirá-lo do estudo. Neste caso, ele irá lhe explicar os motivos e irá garantir que você continue a receber tratamento adequado.

O estudo também pode ser encerrado pelo patrocinador/médico/Comitê de Ética em Pesquisa. Se a decisão de interromper o estudo for tomada pelo patrocinador ou pelo médico do estudo, o Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o estudo deverá ser notificado imediatamente e irá avaliar os motivos para o encerramento do estudo. Em casos de urgência, o estudo será interrompido para garantir a segurança do participante, e o Comitê de Ética em Pesquisa será notificado assim que possível.

### **O que acontece quando o estudo acabar?**

Após o término do estudo o seu tratamento continuará da maneira padrão, assim como o tratamento padrão após a angioplastia continua o mesmo.

### **E se ocorrer algum problema?**

Se você tem dúvidas, problemas sobre qualquer aspecto deste estudo ou sobre sua participação, você pode entrar em contato com o médico. Adicionalmente, você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa que é responsável por garantir a segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa.

Segue abaixo as informações para contato com o Comitê de Ética em Pesquisa:

- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)  
Telefone: (11) 2661-7585 / (11) 2661-1548 / (11) 2661-1549  
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar  
Horário de atendimento: de 2ª a 6ª das 07h – 16h.  
E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Página 4 de 6

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.0 de 06 de maio de 2019

Pesquisador \_\_\_\_\_

Participante \_\_\_\_\_

## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

### **E se algo der errado?**

No caso de ocorrer um dano durante a sua participação nesta pesquisa, você receberá assistência imediata e integral. Os custos associados serão cobertos pelo patrocinador do estudo, a empresa Meril Life Sciences Pvt Ltd.

Além disso, você tem direito a receber uma compensação (indenização) por qualquer dano decorrente de sua participação nesse estudo.

A equipe do estudo deve ser informada imediatamente sobre qualquer tratamento de emergência ou hospitalização.

### **Minha participação neste estudo clínico será mantida confidencial?**

A sua participação neste estudo será mantida em sigilo. Todos os dados sobre você serão usados dentro da mais rígida confidencialidade. Você não será identificado por nome, endereço, telefone ou qualquer outra forma de identificação direta, nos registros do estudo. Você será identificado por um código único de identificação. Apenas o investigador responsável sabe a identidade do participante por trás do código numérico. Todos os dados só serão repassados para os demais membros da equipe do estudo e para o patrocinador após terem sido anonimizados (retirados os dados de identificação) pelo pesquisador responsável.

### **O que acontece se eu não quiser continuar participando do estudo?**

Você é livre para interromper a sua participação no estudo (retirar o seu consentimento) a qualquer momento, sem fornecer qualquer justificativa. Isto não afetará o tratamento padrão a que você tem direito. Se você interromper a sua participação no estudo, os dados coletados até este momento serão utilizados. Nenhuma informação adicional será coletada a partir da data de interrupção da participação no estudo.

### **Contato para informações adicionais:**

Se você quiser qualquer informação adicional ou tiver dúvidas, agora ou em qualquer momento ao longo do estudo, por favor, entre em contato com a equipe do estudo:

Investigador Principal: Dr. Henrique B. Ribeiro

Telefone: 11 2661-5416

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco 1 – 3º andar.

1. Confirmando que li e entendi a informação relacionada ao estudo acima descrito. Eu tive tempo para verificar se desejo participar, para fazer perguntas e estas foram respondidas satisfatoriamente.
2. Eu entendo que minha participação neste estudo é voluntária e que eu sou livre para interromper minha participação (retirar meu consentimento) a qualquer momento, sem fornecer qualquer justificativa, sem que meu tratamento médico ou meus direitos legais sejam afetados.
3. Eu fui informado de que minhas informações coletadas durante a pesquisa serão tratadas de maneira confidencial.
4. Eu aceito participar do estudo.

Página 5 de 6