



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Cássia da Silva Antico Rodrigues

**Placa de aterosclerose em carótidas como marcador de
risco para reestenose de stent em coronárias**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan
Coorientador: Prof. Dr. João Carlos Hueb

Botucatu
2016

Cássia da Silva Antico Rodrigues

Placa de aterosclerose em carótidas como marcador de risco para reestenose de stent em coronárias

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título
de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. *Silméia Garcia Zanati Bazan*

Coorientador: Prof.Dr. *João Carlos Hueb*

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rodrigues, Cássia da Silva Antico.

Placa de aterosclerose em carótidas como marcador de risco
para reestenose de stent em coronárias / Cássia da Silva
Antico Rodrigues. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan
Coorientador: João Carlos Hueb
Capes: 40101100

1. Coração - Doenças. 2. Reestenose coronária. 3. Artérias
carótidas. 4. Stents (Cirurgia). 5. Ultrassonografia.

Palavras-chave: Doença arterial coronária; Placas carótidas;
Reestenose; Stent; Ultrassonografia de carótida.

Epígrafe

“Na convivência, o tempo não importa. Se for um minuto, uma hora, uma vida. O que importa é o que ficou deste minuto, desta hora, desta vida. Lembra que o que importa é tudo que semeares, colherás. Por isso, marca a tua passagem. Deixa algo de ti, do teu minuto, da tua hora, do teu dia, da tua vida.”

Mário Quintana

Dedicatória

Aos meus pais, ÉDER e DARLENE, pelo apoio, pelo colo, amor incondicional e por todo o incentivo recebido por mim ao longo desses anos.

Aos meus avós, LEUSA e FRANCISCO, os alicerces que a vida já me levou, mas suas lembranças e seus ensinamentos me fazem seguir em frente, sempre.

Aos meus tios queridos, DÉBORA e EDSON, por todas as conversas, conselhos e incentivo.

Agradecimientos

À minha orientadora Profa. Dra. SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN, meus sinceros agradecimentos por toda sua dedicação, competência e paciência na condução deste trabalho, por me incentivar a superar meus limites, por suas lições acadêmicas e de vida. Espero que ao final deste trabalho, possa ter assimilado um pouco, do muito que me ensinou.

Ao Prof. Dr. JOÃO CARLOS HUEB, meu coorientador e mestre de Semiologia, Cardiologia e de lições de vida, pelas excelentes idéias, pela ajuda, pela realização das ultrassonografias de carótidas e por todo o apoio.

À toda a EQUIPE DA HEMODINÂMICA da Faculdade de Medicina de Botucatu, especialmente ao Dr. FÁBIO CARDOSO DE CARVALHO e ao Dr. ANDRÉ SPADARO pela realização dos cateterismos cardíacos, imprescindíveis para o desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN e ao Prof. Dr. KATASHI OKOSHI pelas contribuições no exame de qualificação.

À equipe da UNIDADE DE REGISTROS GRÁFICOS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, à todas as enfermeiras e secretárias pelos auxílios prestados.

Ao Prof. HÉLIO NUNES, pela ajuda na realização da análise estatística.

Ao MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA, pela editoração da dissertação.

À bibliotecária ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus de Botucatu - UNESP pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos meus AMIGOS, RESIDENTES DE ECOCARDIOGRAFIA, RESIDENTES ATUAIS e EX-RESIDENTES DE CARDIOLOGIA, por todo o apoio, incentivo, compreensão, e por tornarem dias difíceis muito mais felizes.

Às minhas amigas FLÁVIA, MARIANA e CAROLINE, pela compreensão, pela amizade, pelas vezes em que não pude estar presente devido ao desenvolvimento deste trabalho, e por todo o incentivo que me deram.

Aos PACIENTES que aceitaram prontamente participar deste estudo.

À TODOS que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento deste trabalho, e que involuntariamente possa ter esquecido de mencionar, os meus sinceros agradecimentos.

Sumário

Lista de Tabelas.....	iii
Lista de Figuras.....	v
Lista de abreviaturas	vii
Resumo.....	1
Abstract	4
1. Introdução	7
2. Hipótese	10
3. Objetivos	12
4. Casuística e Métodos.....	14
5. Resultados	19
6. Discussão.....	26
7. Limitações.....	29
8. Conclusões.....	31
9. Referências	33

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1. Variáveis demográficas e clínicas em toda a casuística estudada (n= 121 pacientes)	21
Tabela 2. Riscos de reestenose de stent coronariano estimados em função de cada variável independentemente	22
Tabela 3. Modelo de regressão múltipla de Cox para o risco de reestenose de stent coronariano convencional	25

Lista de Figuras

	Página
Figura 1. Incidência acumulada de reestenose de stent coronariano convencional em até 12 meses de seguimento em função do gênero do paciente	23
Figura 2. Incidência acumulada de reestenose de stent coronariano convencional em até 12 meses de seguimento em função da espessura médio-intimal de carótidas	23
Figura 3. Incidência acumulada de reestenose de stent coronariano convencional em até 12 meses de seguimento em função do tipo de placa aterosclerótica de carótida.....	24

Lista de Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACCs	Artérias carótidas comuns
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
CD	Artéria coronária direita
CX	Artéria coronária circunflexa
DA	Artéria coronária descendente anterior
DM	Diabetes mellitus
EMIC	Espessura médio-intimal de carótidas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina

Resumo

Fundamento: A reestenose de stent coronariano convencional é a principal limitação da angioplastia coronariana com implante de stent. Existem evidências de que as placas de carótidas são consideradas preditoras de eventos coronarianos.

Objetivos: 1- avaliar o aspecto ultrassonográfico das carótidas em pacientes submetidos à cinecoronariografia com história de angioplastia coronária e implante de stent convencional dentro de 12 meses; 2- associar a espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) e a ecogenicidade das placas de aterosclerose carotídeas com a ocorrência de reestenose de stents convencionais coronarianos.

Métodos: Estudo observacional incluindo 121 pacientes consecutivos submetidos à cinecoronariografia como estratificação de risco de angina estável, que apresentavam história de angioplastia coronária e implante de stent convencional em até 12 meses. Foram efetuadas avaliações clínicas determinando os fatores de risco clássicos para doença cardiovascular e medicações em uso contínuo; avaliações angiográficas de coronárias para avaliar reestenose de stent e avaliações ultrassonográficas de carótidas, considerando a espessura médio-intimal de carótidas, a presença de placas de aterosclerose e a ecogenicidade destas placas. Os dados foram analisados por meio de regressão múltipla de Cox. Nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: A mediana de idade dos pacientes foi de 60 anos (idade mínima de 36 anos e máxima de 85 anos), sendo 64,5% do sexo masculino. A hipertensão arterial sistêmica foi identificada em 91 pacientes (75,2%), tabagismo em 58 (47,9%), diabetes em 47 (38,8%) e dislipidemia em 119 (98,3%). Houve reestenose de stent coronariano convencional em 57 (47,1%) pacientes. As placas hipoecogênicas de carótidas estavam presentes em 55 (45,5%) pacientes, e 66 (54,5%) pacientes não apresentavam placas ou tinham placas hiperecogênicas. A EMIC estava aumentada em 43 (35,5%) pacientes. Considerando os pacientes que tinham placa hipoecogênica de carótidas, 50 (90,9%) pacientes apresentaram reestenose de stent coronariano, e os pacientes que tinham placa hiperecogênica

ou ausência de placas de carótidas, apenas 7 (10,6%) apresentaram reestenose de stent coronariano. A análise univariada mostrou que o risco de reestenose de stent coronariano foi maior no gênero masculino, entre pacientes que apresentavam placas ateroscleróticas hipoecogênicas de carótidas e entre pacientes com valores aumentados de EMIC. Pela análise de regressão múltipla de Cox, ajustada para o risco de reestenose de stent coronariano convencional em função dos potenciais preditores mais fortemente associados ($p < 0,05$) com a reestenose, a presença de placas hipoecogênicas nas carótidas aumentou o risco de reestenose de stent coronariano em 8,21 vezes ($RR = 8,21$; $IC_{95\%}$: 3,58 - 18,82; $p < 0,001$).

Conclusões: A presença de placas ateroscleróticas hipoecogênicas nas carótidas constitui forte preditor de risco para reestenose de stent convencional em coronárias e poderia também ser considerada juntamente com outros preditores de risco na tomada de decisão em relação ao tipo de stent a ser utilizado na angioplastia coronária.

Palavras-chave: ultrassonografia de carótida, stent, placas carótidas, doença arterial coronária, reestenose.

Abstract

Background: Restenosis of a conventional coronary stent is a principal limitation of coronary angioplasty with stent implant. There is evidence that carotid plaques are considered predictors of coronary events.

Objectives: 1- to evaluate the ultrasonographic aspect of carotids in patients submitted to coronary angiography with a history of coronary angioplasty and implantation of a conventional stent within 12 months; 2- to associate the carotid intima-media thickness (IMT) and the echogenicity of carotid atherosclerotic plaques with the occurrence of restenosis of conventional coronary stents.

Methods: Observational study including 121 consecutive patients submitted to coronary angiography as risk stratification of stable angina, that presented a history of coronary angioplasty and implantation of conventional stent within 12 months. Clinical evaluations were performed to determine the classical risk factors for cardiovascular disease and medications in continuous use; angiographic evaluations of coronary to assess stent restenosis and ultrasonographic evaluations of carotids, considering the intima-media thickness of carotids, the presence of atherosclerotic plaques and their echogenicity. The data were analyzed by Cox multiple regression. The significance level $p < 0.05$.

Results: The median age of patients was 60 years (from minimum 36 years to maximum 85 years), with 64.5% being male. Systemic arterial hypertension was identified in 91 patients (75.2%), tobacco smoking in 58 (47.9%), diabetes in 47 (38.8%) and dyslipidemia in 119 (98.3%). There was restenosis of a conventional coronary stent in 57 (47.1%) patients. The hypoechogenic carotid plaques were present in 55 (45.5%) patients, and 66 (54.5%) patients did not present plaques or had hyperechogenic plaques. IMT was elevated in 43 (35.5%) patients. Considering the patients that had hypoechogenic plaque of carotids, 50 (90.9%) patients presented coronary-stent restenosis, while of the patients that had hyperechogenic plaque or absence of carotid plaques, only 7 (10.6%) presented coronary-stent restenosis. Univariate analysis showed that the risk of coronary-

stent restenosis was greater among males, among patients that presented hypoechogenic plaques atherosclerotic of carotids and among patients with augmented IMT values. In Cox multiple regression analysis, adjusted for risk of restenosis of a conventional coronary stent as a function of potential predictors more strongly associated ($p < 0.05$) with restenosis, the presence of hypoechogenic plaques in carotids increased the risk of coronary-stent restenosis by 8.21 fold (RR= 8.21; CI95%: 3.58 - 18.82; $p < 0.001$).

Conclusions: The presence of hypoechogenic atherosclerotic plaques in carotids was a strong predictor of risk for conventional-stent restenosis in coronary and may also be considered together with other risk predictors in deciding which stent type to utilize in coronary angioplasty.

Key words: ultrasonography of the carotid, stent, carotid plaques, coronary arterial disease, restenosis.

1. Introdução

O desenvolvimento dos stents metálicos ou convencionais foi um grande avanço na prática da angioplastia com balão para abordagem da doença arterial coronariana sintomática. Com a utilização dos stents, a reestenose pode ser evitada por meio da atenuação do remodelamento geométrico negativo e consequente redução da luz do vaso¹. No entanto, a necessidade de novas revascularizações devido à reestenose de stent, após um ano, ainda permaneceu relativamente elevada, ocorrendo em 10 a 20 por cento dos pacientes, na maioria das vezes causada por crescimento excessivo da neoíntima, por vezes até maior que a hiperplasia intimal observada com a simples angioplastia por balão ^{2,3}.

Mais recentemente, os stents farmacológicos foram desenvolvidos para reduzir a elevada taxa de reestenose e posterior necessidade de nova revascularização observada com os stents metálicos ou convencionais. Os ensaios clínicos têm confirmado redução de 50 a 70 por cento da necessidade de nova revascularização da lesão alvo com os stents farmacológicos em comparação com os stents metálicos ou convencionais, embora não tenha ocorrido diferença significativa na mortalidade global entre ambos⁴⁻⁹. Estes resultados levaram à indicação preferencial dos stents farmacológicos na intervenção coronária percutânea. No entanto, como tais stents exigem um longo período de dupla terapia antiplaquetária para evitar sua trombose e também pelo seu alto custo, eles não são apropriados para todos os pacientes¹⁰.

A angioplastia com implante de stent, em algumas situações específicas, tais como: diabetes mellitus, acometimento de pequenos vasos, stent intra stent, lesões de bifurcação, lesões longas ou múltiplas, ou enxertos de veia safena, apresenta risco de reestenose particularmente elevado (30 a 60%), condição em que a indicação dos stents farmacológicos é mais consistente¹¹.

Além das situações citadas acima, pouco se sabe sobre a importância do achado das placas ateroscleróticas da artéria carótida e sua correlação com reestenose de stent coronariano. Esta correlação pode ser possível tendo em vista que a inflamação é comum às duas situações¹². Corrado et al.¹³, avaliando carótidas de pacientes que seriam submetidos a implante de stent em coronárias, observaram maior frequência de reestenose de stent naqueles que apresentavam

maior espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) e placas de aterosclerose nas carótidas.

Como a maior parte dos indicadores de risco para reestenose de stent diz respeito ao aspecto angiográfico das coronárias, o objetivo deste estudo foi, com auxílio da ultrassonografia, verificar a associação entre placas hipoecogênicas de carótidas e reestenose de stent.

2. Hipótese

As informações disponíveis na literatura permitiram elaborar a hipótese de que a presença de placas ateroscleróticas de carótidas pode ser um marcador de risco para reestenose de stent coronariano convencional.

3. Objetivos

1. Associar o aspecto ultrassonográfico das carótidas - espessamento médio-intimal, presença de placas de aterosclerose e ecogenicidade dessas placas - com reestenose de stent coronariano, dentro de 12 meses da angioplastia coronária e implante de stent convencional.

4. Casuística e Métodos

4.1 Casuística

Este estudo obedece a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (CEP: 4092-2011). Todos os pacientes incluídos no estudo foram informados sobre os procedimentos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente à sua participação.

4.1.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo observacional.

4.1.2 Seleção de indivíduos

No período de fevereiro a dezembro de 2015, foram incluídos 121 pacientes consecutivos portadores de doença arterial coronária crônica, submetidos à angiografia coronária no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, com história de angioplastia coronária com implante de stent convencional dentro de 12 meses. Todos os 121 pacientes atenderam ao convite para participar do protocolo de estudo.

4.1.3 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, submetidos à angiografia coronária no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, com história de angioplastia coronária com implante de stent convencional, realizada com sucesso, dentro de 12 meses. As angiografias tiveram como indicação a estratificação de risco de angina estável, tendo sido realizada como primeiro exame, ou após comprovação de isquemia miocárdica em exames provocativos de isquemia miocárdica (teste ergométrico ou cintilografia de perfusão miocárdica).

4.1.4 Critérios de exclusão

Pacientes em que a angioplastia coronária com implante de stent convencional não tenha sido realizada com sucesso dentro de 12 meses e pacientes com segunda reestenose (re-reestenose).

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação clínica

Todas as avaliações clínicas foram realizadas por um único médico cardiologista, por meio de anamnese clínica e exame físico, onde foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia. Também foram relatadas as medicações em uso contínuo, como inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), betabloqueador, bloqueador do canal de cálcio, diurético, ácido acetilsalicílico (AAS), tienopiridínico (clopidogrel), medicação para DM e estatinas.

Foi utilizada a morbidade referida para indicar a presença da maior parte dos fatores de risco. A HAS foi considerada se relatada pelo paciente ou em uso de medicação anti-hipertensiva; a dislipidemia se relatada pelo paciente ou em uso de medicação hipolipemiante. Foi considerado DM quando em uso de medicação. O tabagismo foi considerado positivo para o paciente fumante regular até a data da coleta dos dados.

4.2.2 Avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas

Todos os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um único examinador, imediatamente após a realização da angiografia coronária, utilizando-se o equipamento Vivid S6 da GE (General Electric), dotado de transdutor ultrassônico linear de 8,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça

ligeiramente inclinada para o lado contra-lateral à carótida estudada, com monitorização eletrocardiográfica e método automatizado. As imagens foram obtidas de acordo com o Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness¹⁴ and Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus Recommendations¹⁵ e gravadas em um disco compacto. Os critérios para classificação da EMIC em normal ou aumentada incluíram idade, sexo e raça e foi baseada no percentil 75 dos valores propostos por O'Leary et al¹⁶.

A EMIC foi medida usando um padrão de linha dupla visualizado por ultrassonografia em ambas as artérias carótidas comuns (ACCs) em uma imagem longitudinal. Este padrão de linha dupla compreende as bordas das interfaces lúmen-íntima e média-adventícia. Os valores médios foram calculados automaticamente sobre um segmento de 10 mm precedendo em 5 mm ao bulbo da parede posterior da ACC e no pico da onda R do eletrocardiograma. Além disso, a placa foi considerada uma estrutura focal quando sua projeção para o lúmen arterial foi de pelo menos 0,5 mm ou 50% do valor da EMIC ou espessura > 1,5 mm a partir da interface de médio-adventícia para a interface íntima-lúmen. Foi considerada EMIC aumentada, aquela cuja média das carótidas direita e esquerda estivessem acima do percentil 75, na tabela elaborada pelo estudo CAPS¹⁷. As placas foram descritas de acordo com a classificação de Gray-Weale et al¹⁸ em placa tipo I sendo predominantemente hipoecogênica; tipo II substancialmente hipoecogênica; tipo III predominantemente hiperecogênica; e tipo IV uniformemente hiperecogênica. Para análise estatística, as placas tipos I e II foram denominadas hipoecogênicas e placas tipos III e IV foram denominadas hiperecogênicas.

4.2.3 Avaliação angiográfica das artérias coronárias

A angiografia coronária foi realizada pela técnica usual, por punção da artéria radial. Após coronariografia seletiva e opacificação da artéria com contraste iodado, foi identificada a artéria coronária (coronária direita, coronária circunflexa e coronária descendente anterior) previamente submetida à implante

de stent convencional, sendo realizada a avaliação de reestenose por angiografia quantitativa, considerando-se como reestenose do stent a redução do lúmen maior ou igual a 50%¹⁹⁻²⁰.

4.3 Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e seus respectivos desvios padrão ou como medianas e seus respectivos intervalos interquartílicos. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos ou em frequências (%). A análise dos preditores do risco de reestenose de stent coronariano convencional em 12 meses de seguimento foi realizada em duas fases. Na fase 1, os riscos relativos individuais para cada potencial preditor foram estimados. Em seguida, o modelo de regressão múltipla de Cox foi ajustado para o risco de reestenose de stent coronariano convencional em função dos potenciais preditores mais fortemente associados ($p < 0,05$) com a reestenose na fase 1. Em todas as análises foi utilizado o nível de significância $p < 0,05$. Análise realizada com o software SPSS v21.0.

5. Resultados

A Tabela 1 mostra variáveis demográficas e clínicas dos 121 pacientes incluídos no estudo. A mediana de idade dos pacientes foi de 60 anos, sendo a idade mínima de 36 anos e a máxima, de 85 anos. A maioria dos pacientes era branco (96,6%) e 78 (64,5%) pacientes eram do sexo masculino.

Cinquenta e oito (47,9%) pacientes eram tabagistas, 47 (38,8%) diabéticos, 91 (75,2%) portadores de HAS e 119 (98,3%) relataram dislipidemia.

A maioria dos pacientes fazia uso de AAS (97,5%), estatina (92,6%), betabloqueador (88,4%) e inibidor da enzima conversora de angiotensina (50,4%). Também foi relatado pelos pacientes o uso de diurético (36,4%), bloqueador do receptor da angiotensina II (29,8%), clopidogrel (27,3%) e bloqueador do canal de cálcio (14,9%).

Quanto à localização dos stents, em 50 (41,3%) pacientes o stent estava localizado na artéria coronária descendente anterior (DA), em 34 (28,1%) pacientes na artéria coronária direita (CD), em 19 (15,7%) pacientes na artéria coronária circunflexa (CX), em 9 (7,44%) pacientes na DA e CD, em 5 (4,13%) pacientes na DA e CX, e em 4 (3,31%) pacientes na CD e CX. Foi observada reestenose do stent coronariano em 57 (47,1%) pacientes.

Cinquenta e cinco (45,5%) pacientes apresentavam placas ateroscleróticas hipoeecogênicas de carótidas, e 66 (54,5%) placas hipereecogênicas ou ausência de placas de carótidas.

A mediana do valor de EMIC foi de 0,72 mm, sendo a EMIC mínima de 0,47 mm e a máxima, de 1,17 mm. O valor aumentado da EMIC foi observado em 43 (35,5%) pacientes do estudo.

Tabela 1. Variáveis demográficas e clínicas em toda a casuística estudada (n=121 pacientes)

Variáveis	n	%
Raça (B/NB)	117/4	96,6/3,4
Idade (anos) ⁽¹⁾	60 (36-85)	
Gênero masculino	78	64,5
Tabagismo	58	47,9
Diabetes mellitus	47	38,8
HAS	91	75,2
Dislipidemia	119	98,3
Medicação para diabetes mellitus	46	38,0
IECA	61	50,4
BRA	36	29,8
Betabloqueador	107	88,4
Bloqueador de canal de cálcio	18	14,9
Diurético	44	36,4
AAS	118	97,5
Clopidogrel	33	27,3
Estatina	112	92,6
Stent localizado na DA	50	41,3
Stent localizado na CD	34	28,1
Stent localizado na CX	19	15,7
Stent localizado na DA e CD	9	7,44
Stent localizado na DA e CX	5	4,13
Stent localizado na CD e CX	4	3,31
Reestenose do stent coronariano	57	47,1
Placas hipoeecogênicas carótidas	55	45,5
EMIC (mm) ⁽¹⁾	0,72 (0,47-1,17)	
EMIC aumentada	43	35,5

As variáveis contínuas são apresentadas como medianas e seus respectivos valores mínimos e máximos⁽¹⁾. As variáveis categóricas são apresentadas em valores absolutos e %. B/NB: branca/não branca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS: ácido acetilsalicílico; DA: artéria coronária descendente anterior; CD: artéria coronária direita; CX: artéria coronária circunflexa; EMIC: espessura médio-intimal de carótidas.

A análise dos preditores do risco de reestenose de stent coronariano convencional em 12 meses de seguimento foi realizada em duas fases. Na fase 1, representada pela Tabela 2, foram estimados os riscos relativos de reestenose de stent coronariano em função de cada potencial preditor independentemente. A

análise univariada mostrou que o risco de reestenose de stent coronariano foi maior entre gênero masculino, entre pacientes que apresentavam placas ateroscleróticas hipoecogênicas de carótidas e entre pacientes com valores aumentados de EMIC. Pela análise da Tabela 2, é possível observar que a artéria coronária abordada com stent também não influenciou na reestenose de stent coronariano.

Tabela 2. Riscos de reestenose de stent coronariano estimados em função de cada variável independentemente

Variáveis	RR	IC95%		p
Raça (NB)	0,51	0,07	3,71	0,509
Idade (anos)	0,99	0,96	1,02	0,555
Gênero masculino	1,87	1,01	3,46	0,048
Tabagismo	1,21	0,72	2,03	0,478
Diabetes mellitus	1,07	0,63	1,81	0,815
HAS	0,85	0,47	1,51	0,567
Dislipidemia	0,94	0,13	6,80	0,952
Medicação para diabetes mellitus	1,03	0,60	1,75	0,928
IECA	1,26	0,75	2,12	0,388
BRA	0,57	0,29	1,09	0,089
Betabloqueador	0,70	0,34	1,42	0,322
Bloqueador de canal de cálcio	0,55	0,22	1,38	0,202
Diurético	1,02	0,60	1,75	0,940
AAS	20,86	0,01	35710,48	0,424
Clopidogrel	1,33	0,77	2,31	0,306
Estatina	0,57	0,26	1,27	0,169
Placas hipoecogênicas carótidas	8,57	3,89	18,90	0,000
EMIC (mm)	8,88	1,97	40,09	0,005
EMIC aumentada	1,88	1,11	3,15	0,017
Stent localizado na CX	0,85	0,45	1,60	0,607
Stent localizado na CD	0,76	0,44	1,32	0,330
Stent localizado na DA	1,23	0,72	2,07	0,450
Número de artérias sem stent	0,71	0,32	1,56	0,390

NB: não branca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS: ácido acetilsalicílico; EMIC: espessura médio-intimal de carótidas; CX: artéria coronária circunflexa; CD: artéria coronária direita; DA: artéria coronária descendente anterior.

A incidência acumulada de reestenose de stent coronariano foi maior no gênero masculino (Figura 1).

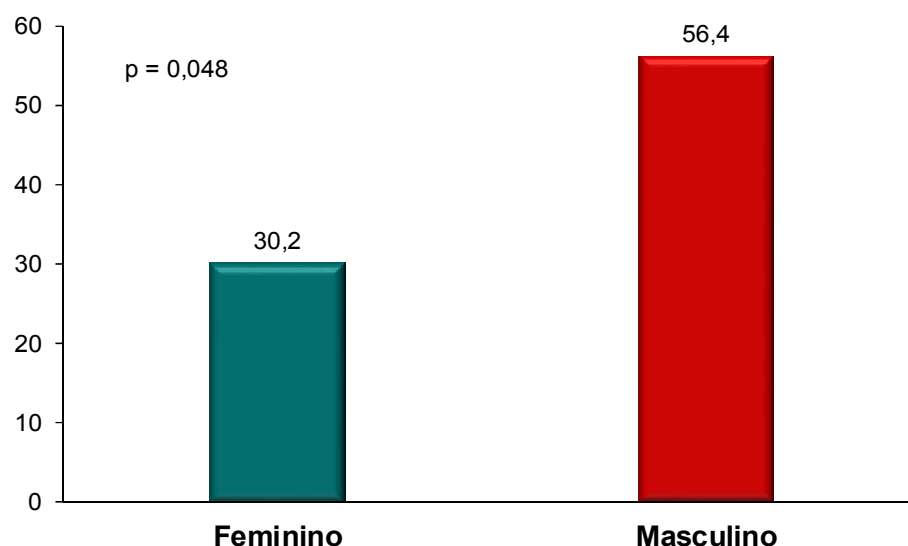


Figura 1. Incidência acumulada de reestenose de stent coronariano convencional dentro de 12 meses de seguimento em função do gênero do paciente.

Observou-se aumento estatisticamente significativo da incidência acumulada de reestenose dentro de 12 meses de seguimento em função dos quartis da espessura médio-intimal de carótidas (Figura 2).

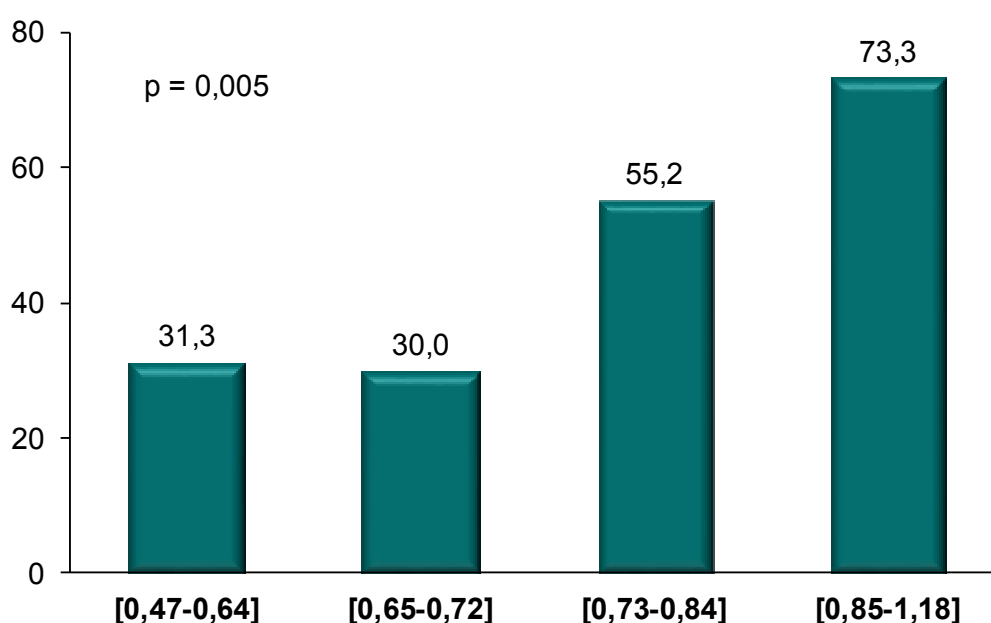


Figura 2. Incidência acumulada de reestenose de stent coronariano convencional dentro de 12 meses de seguimento em função da espessura médio-intimal de carótidas.

Considerando os pacientes que tinham placa hipoeecogênica de carótidas, 50 (90,9%) pacientes apresentaram reestenose de stent coronariano. Enquanto aqueles pacientes que tinham placa hipereecogênica ou ausência de placas de carótidas, apenas 7 (10,6%) apresentaram reestenose de stent coronariano (Figura 3).

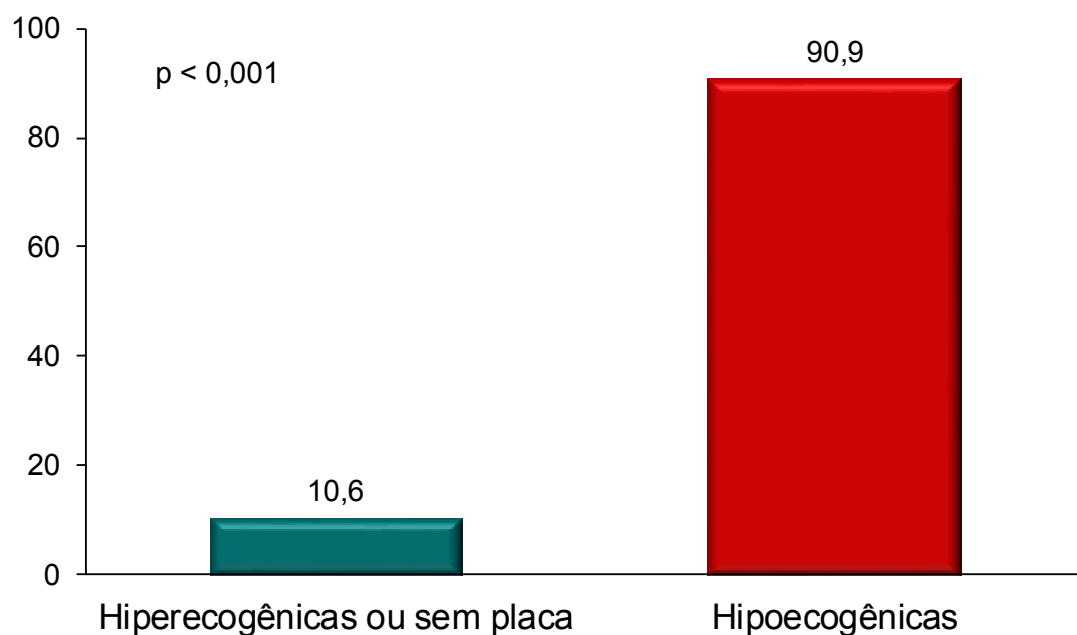


Figura 3. Incidência acumulada de reestenose de stent coronariano convencional dentro de 12 meses de seguimento em função do tipo de placa aterosclerótica de carótida.

Em seguida, o modelo de regressão múltipla de Cox (Tabela 3) foi ajustado para o risco de reestenose de stent coronariano convencional em função dos potenciais preditores mais fortemente associados ($p < 0,05$) com a reestenose na fase 1.

Tabela 3. Modelo de regressão múltipla de Cox para o risco de reestenose de stent coronariano convencional

Variáveis	RR	IC95%		p
Gênero masculino	1,13	0,61	2,13	0,701
Placas hipoecogênicas carótidas	8,21	3,58	18,82	0,000
EMIC aumentada	1,03	0,60	1,76	0,897

EMIC: espessura médio-intimal de carótidas.

Pela análise de regressão múltipla, a presença de placas hipoecogênicas nas carótidas aumentou o risco de reestenose de stent coronariano em 8,21 vezes (RR= 8,21; IC95%: 3,58 - 18,82; $p<0,000$) (Tabela 3).

Nesse modelo de análise, o valor aumentado da EMIC não teve associação com reestenose de stent coronariano.

6. Discussão

Encontramos uma nítida correlação entre placa hipoeecogênica de aterosclerose em carótidas com reestenose de stent coronariano convencional, em avaliação realizada nos últimos doze meses após seu implante. Pacientes com placas hipoeecogênicas nas carótidas apresentaram risco 8,21 vezes maior de reestenose de stent coronariano que aqueles com placas hipereecogênicas ou sem placas de aterosclerose nas carótidas. Uma das possibilidades aventadas para justificar esta relação seria o estado inflamatório, comum às duas situações. Sabe-se que os macrófagos foram as primeiras células inflamatórias reconhecidas como associadas à aterosclerose²¹. Posteriormente outros tipos de leucócitos relacionados com inflamação, como monócitos, neutrófilos e linfócitos, foram também detectados em placas de aterosclerose^{22,23}. Também, sabe-se que as citocinas estão relacionadas com inflamação aguda e crônica, com mediação de sua produção dependente de muitos fatores rigidamente regulados durante a inflamação. Uma gama muito grande de citocinas, como TNF- α , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, CXCL8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , M-CSF, TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3 foram encontradas nas placas de aterosclerose. Outrossim, sob condições de hiperlipidemia, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 e IL-18 são produzidas pelos macrófagos²⁴. Vários estudos têm aventado a hipótese de disfunção endotelial — causada principalmente pela elevação do LDL, tabagismo, hipertensão arterial e diabetes mellitus — ser o primeiro passo para a aterosclerose, de modo que cada etapa da aterosclerose representaria uma fase diferente de um processo inflamatório crônico²⁵.

As plaquetas também exercem importante papel na aterogênese. Elas podem regular as respostas imunes e inflamatórias através da secreção de mediadores inflamatórios que modulam o recrutamento de leucócitos para os tecidos inflamados. Plaquetas ativadas, que expressam a P-selectina, foram detectadas em diferentes fases da aterosclerose²⁶.

As placas de aterosclerose hipoeecogênicas ao ultrassom, diferentemente das hipereecogênicas que contêm mais cálcio e tecido fibroso, são muito mais ricas em lípidos, elastina e células inflamatórias, com alta concentração de macrófagos, e aumento da atividade das metaloproteinases, que exercem importante papel na diferenciação, proliferação e migração celular, bem

como no remodelamento vascular²⁷. Tem sido mostrado que placas hipoecogênicas de carótidas são preditoras independentes de acidente vascular cerebral isquêmico e síndrome coronariana aguda, incluindo infarto agudo do miocárdio^{28,29}.

Em relação à reestenose de stent convencional, ela é consequência de uma combinação de fatores tais como: denudação endotelial, trauma mecânico e desarranjo nas camadas média e adventícia do vaso. Existe uma reação inflamatória localizada nas estruturas do stent, com infiltrado leucocitário, com monócitos e macrófagos, cuja gravidade é diretamente proporcional ao trauma da parede arterial. A lesão mecânica na parede do vaso estimula a migração de células musculares lisas (da camada média) e de miofibroblastos (da camada adventícia) para a camada íntima onde se proliferam³⁰. As camadas do vaso, expostas, facilitam o contato com fatores circulantes do sangue, estimulando a hiperplasia da íntima. Com o tempo, a celularidade diminui e a matrix extracelular passa a predominar na lesão reestenótica. Estudos histopatológicos descrevem uma reação inflamatória mais prolongada, após implante de stent do que a encontrada após a angioplastia com balão³¹.

Pelos estudos apresentados que avaliaram o mecanismo da aterogênese e da reestenose de stent, fica evidente a participação da inflamação como elo comum às duas situações: placa hipoecogênica de carótidas e reestenose de stent coronariano convencional.

O aumento da EMIC não teve associação com reestenose de stent coronariano convencional no presente estudo, pois trata-se de um preditor de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e marcador precoce de aterosclerose subclínica³², que ainda não apresenta inflamação e instabilidade de placa, considerados fatores importantes para reestenose do stent coronariano convencional.

7. Limitações

A validade externa deste estudo é limitada devido a avaliação apenas de pacientes sintomáticos, com diagnóstico de angina estável. Porém, tendo em vista que todos os pacientes deste trabalho foram submetidos à coronariografia, exame padrão ouro para o diagnóstico de reestenose de stent em coronárias, tal fato aumenta sua validade interna.

8. Conclusões

Os resultados do presente estudo permitem concluir que a presença de placas ateroscleróticas hipoecogênicas nas carótidas constitui um marcador de risco para reestenose de stent convencional em coronárias, podendo também ser considerada, juntamente com outros marcadores de risco, na tomada de decisão em relação ao tipo de stent a ser utilizado na angioplastia coronária.

9. Referências

1. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, *et al.* Patterns and mechanisms of in-stent restenosis - A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247-54.
2. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, *et al.* Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2082-9.
3. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:467-74.
4. Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, Holmes DR Jr, Dewanjee MK, Badimon L, *et al.* - Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circ Res* 1985; 57:105-12.
5. Hill RA, Boland A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A, McLeod C, *et al.* Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11:iii, xi-221.
6. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, *et al.* Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007; 357:1393-402.
7. Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, Cohen HA, Selzer F, Kip KE, *et al.* Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in routine clinical practice: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2029-36.
8. James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, *et al.* Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2009; 360:1933-45.
9. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. ACC/AHA/SCAI. Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2008; 117:261-95.

10. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, *et al.* Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111:2560-4.
11. Cutlip D, Abbott JD. Drug-eluting compared to bare metal intracoronary stents www.uptodate.com 2015.
12. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
13. Corrado E, Camarda P, Coppola G, Muratori I, Ciaramitaro G, Farinella M, *et al.* Prognostic role of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients undergoing coronary stent implantation. *Int Angiol* 2009; 28:12-9.
14. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:93-111.
15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:75-80.
16. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
17. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37:87-92.

18. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676-81.
19. Beatt KJ, Serruys PW, Hugenholtz PG. Restenosis after coronary angioplasty: new standards for clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:491-8.
20. Califf RM, Ohman EM, Frid DJ, Fortin DF, Mark DB, Hlatky MA, *et al.* Restenosis: the clinical issues. In: Topol EJ: *Text book of interventional cardiology* W.B. Saunders, Philadelphia 1990; 363-94.
21. Gerrity RG, Naito HK, Richardson M, Schwartz CJ. Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *Am J Pathol* 1979; 95:775-92.
22. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:508-19.
23. Galkina E, Ley K. Leukocyte influx in atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 2007; 8:1239-48.
24. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86:515-81.
25. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180:1332-9.
26. von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007;100:27-40.
27. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, Wiebe BM, Zhou J, Falk E, *et al.* Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg* 2002; 35:137-45.
28. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, *et al.* Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for

incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. Radiology 1998; 208:649-54.

29. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, *et al.* Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2014; 43:1177-84.
30. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. Circulation 1998; 98:224-33.
31. Kleinman ME, Cipolla GD, Cui J, Chronos N, King SBI, Robinson KA. Stent implantation induces late arterial wall cellular proliferation compared to angioplasty in normal rabbits. J Am Coll Cardiol 1997; 29:312A.
32. Corrado E, Bacarella D, Coppola G, Rizzo M, Muratori I, Dell'oglio S, *et al.* Medical therapy for patients with subclinical and clinical carotid atherosclerosis. Int Angiol 2012; 31:1-9