UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

THIAGO ADRIANO SILVA GUIMARÃES

Estudo do perfil inflamatório de pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea
periférica com *stents* de nitinol revestidos de politetrafluoretileno através das citocinas séricas
IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β

RIBEIRÃO PRETO
2017

THIAGO ADRIANO SILVA GUIMARÃES

Estudo do perfil inflamatório de pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea periférica com *stents* de nitinol revestidos de politetrafluoretileno através das citocinas séricas IL-1 β IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Edwaldo Edner Joviliano

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

RIBEIRÃO PRETO
2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Guimarães, Thiago Adriano Silva.

Estudo do perfil inflamatório de pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea periférica com *stents* de nitinol revestidos de politetrafluoretileno através das citocinas séricas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β / Thiago Adriano Silva Guimarães; orientador Edwaldo Edner Joviliano -- Ribeirão Preto, 2017.

97 f.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia.

1. Reestenose. 2. Angioplastia Periférica. 3. Hiperplasia Intimal

1.1 FOLHA DE APROVAÇÃO

Thiago Adriano Silva Guimarães

Estudo do perfil inflamatório de pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea periférica com *stents* de nitinol revestidos de politetrafluoretileno através das citocinas séricas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β .

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de Concentração: Clínica Cirúrgica.

1.2 Aprovada em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico ao meu amado pai, Ildeu, exemplo de amor, afeto, humanidade, caráter, honestidade. Exemplo de cirurgião. Que inspirou e inspira minha formação como pessoa e profissional.

Dedico à minha amada mãe, que sempre me apoiou em toda esta trajetória, fonte inesgotável de amor e carinho.

Dedico aos meus amados irmãos, Lara e Igor, por todo apoio, carinho, amor e amizade, mesmo desde cedo distante.

Dedico à minha esposa, Anne, que tornou e torna estes últimos anos os mais felizes da minha vida; que venham muitos mais.

Dedico a todos meus professores, desde o jardim até este doutorado, pois sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus, seus arcanjos e a São Bento, por sua proteção e pelas inúmeras demonstrações de sua providência que sempre iluminou meus passos.

A meus professores, Prof. Dr. Carlos Eli Piccinato , Prof. Dr. Maurício Serra Ribeiro, Prof. Dr. Jesualdo Cherri , Prof. Dr. Takachi Moriya e Prof. Dr. Edwaldo Edner Joviliano; aos contratados Dr. José Geraldo, Dr. Nei, Dr. Leandro, Dr. Marcelo e Dr. Adel pela orientação, ensinamentos que me tornaram o cirurgião vascular que sou.

Em especial, ao Prof. Dr. Edwaldo Edner Joviliano, pela amizade, atenção e apoio durante o processo de orientação e que nos anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico, intelectual e pessoal.

À Soninha, minha querida amiga e mãezona da nossa família Vascular HC-RP, com quem sempre pude contar em todos os momentos.

À Prof. Dra. Renata Dellalibera-Joviliano, pela colaboração no trabalho com a realização de parte dos experimentos na UNIFAFIBE, além da orientação e ajuda na elaboração do projeto de pesquisa.

Ao Dr. Laura de Andrade da Rocha, pela cooperação em todas as etapas do trabalho, principalmente no recrutamento e seguimento dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Orlando de Castro e Silva Junior e a sua equipe no laboratório de Bioquímica e Transplante Hepático: Maria Elisa, Maria Cecília, Clarice e Maria Aparecida, pela ajuda no armazenamento das amostras sanguíneas.

Aos residentes, em especial Dr. Fernando, Dr. Emanuel, Dr. Gabriel e Dr. Rafael , pelo auxílio na coleta dos dados.

Ao Departamento de Cirurgia e Anatomia e suas secretárias, em especial à Juliana e à Sandra.

Aos pacientes que consentiram em participar deste trabalho, sem os quais ele não poderia ter sido concretizado.

A meus muitos amigos e colegas de profissão que estiveram ao meu lado.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela minha formação médica, residência médica e pós-graduação.

**“Se tu desejas, podes voar, só tens que
confiar muito em ti.”**

Steve Jobs

RESUMO

GUIMARÃES, T. A. S. Estudo do perfil inflamatório de pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea periférica com *stents* de nitinol revestidos de politetrafluoretileno através das citocinas séricas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β . Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introdução: A angioplastia transluminal periférica com o uso de *stents* revestidos tem se tornado uma opção viável para o tratamento da doença arterial obstrutiva em casos específicos, principalmente na região fêmuro-poplíteia, apesar da incidência significativa de reestenose com papel importante do processo inflamatório. As citocinas são proteínas secretadas pelas células da imunidade natural e adquirida e participam de forma fundamental no processo inflamatório local e sistêmico.

Objetivo: Avaliar as concentrações séricas de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β 1 e PCR, além do colesterol total e leucometria antes e após o implante de *stents* revestidos e a possível associação com a reestenose precoce em pacientes com doença arterial periférica fêmuro-poplíteia.

População e método: Foram recrutados 38 pacientes consecutivos do ambulatório de Cirurgia Vascular e Endovascular do HCFMRP-USP com indicação de angioplastia transluminal periférica nos quais foram utilizados *stents* revestidos no segmento fêmuro-poplíteo para tratamento de doença arterial obstrutiva periférica aterosclerótica. Todos os pacientes foram acompanhados com exames clínicos e de ultrassom Doppler durante até seis meses após o procedimento com dosagens séricas de citocinas, além da proteína C reativa, colesterol total e hemograma. Foi considerado reestenose estreitamentos maiores que 50% do lúmen do vaso, mensurados, inicialmente, pelo ultrassom e confirmado através da arteriografia.

Resultados: Dentre os 27 pacientes que foram incluídos no estudo, 23 não apresentaram reestenose (85,2%) e quatro casos evoluíram com reestenose precoce (14,8%). Nenhuma das citocinas estudadas – IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β – mostrou correlação com a reestenose ($p>0.05$). Também não houve correlação do processo de reestenose com a proteína C reativa, colesterol total ou a leucometria ($p>0.05$). O índice tornozelo-braquial mostrou boa correlação com a evolução clínica dos pacientes.

Conclusão: O perfil inflamatório de pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea periférica com *stents* de nitinol revestidos de politetrafluoretileno avaliado através das citocinas séricas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β mostrou significativo aumento das citocinas pró-inflamatórias logo após o procedimento. Não houve correlação de nenhuma das interleucinas estudadas ou ainda da proteína C reativa com o processo de reestenose.

Palavras-chave: Aterosclerose. Angioplastia. *Stents* revestidos. Reestenose. Citocinas.

ABSTRACT

GUIMARÃES, T. A. S. Study of the inflammatory profile of patients undergoing peripheral percutaneous transluminal angioplasty with polytetrafluoroethylene-coated nitinol stents through the serum cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α and TGF- β . Thesis (doctorate) – Medical School of Ribeirão Preto – University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introduction: The peripheral transluminal angioplasty with the use of coated stents has become a viable option for the treatment of obstructive arterial disease in specific cases, mainly in the femoral-popliteal region, despite the significant incidence of restenosis with important role of the inflammatory process. Cytokines are proteins secreted by cells of natural and acquired immunity and participate in a fundamental way in the local and systemic inflammatory process.

Objective: To evaluate the serum concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β 1 and PCR, as well as total cholesterol and leucometry before and after the implantation of coated stents and the possible association with early restenosis in patients with peripheral femoral-popliteal arterial disease.

Population and method: 38 consecutive patients from the outpatient clinic of vascular and endovascular surgery of the HCFMRP-USP were recruited with indication of peripheral transluminal angioplasty in which the stent was coated in the femoropopliteal segment for the treatment of atherosclerotic peripheral obstructive arterial disease. All patients were followed up with clinical examinations and Doppler ultrasound for up to six months after the procedure with serum levels of cytokines, as well as C-reactive protein, total cholesterol and hemogram. It was considered restenosis narrowings greater than 50% of vessel lumen, measured, initially, by the ultrasound and confirmed by arteriography.

Results: Of the 27 patients included in the study, 23 did not present restenosis (85.2%) and four cases evolved with early restenosis (14.8%). None of the cytokines studied – IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α and TGF- β – showed a correlation with restenosis ($p > 0.05$). There was also no correlation of the restenosis process with the C-reactive protein, total cholesterol or leucometry ($p > 0.05$). The ankle-brachial index showed a good correlation with the clinical evolution of the patients.

Conclusions: The inflammatory profile of patients undergoing peripheral percutaneous transluminal angioplasty with polytetrafluoroethylene-coated nitinol stents evaluated through the serum cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α and TGF- β showed a significant increase in proinflammatory cytokines soon after the procedure. There was no correlation of any of the interleukins studied or the C-reactive protein with the restenosis process.

Keywords: Atherosclerosis. Angioplasty. Coated Stents. Restenosis. Cytokines.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados clínicos dos pacientes “sem reestenose” e “reestenose”	47
Tabela 2 – Pacientes do estudo (n = 27) com descrição de suas variáveis demográficas de sexo e idade, classificação da isquemia de membros inferiores, classificação do TASC, desfecho clínico/radiológico e ITB (reestenose significativa $\geq 50\%$).....	48
Tabela 3 – Classificação e agrupamento de acordo com o tipo de isquemia e com base na classificação de Rutherford e TASC II nos grupos de pacientes sem e com reestenose.....	49
Tabela 4 – Relação entre o tipo de lesão inicial, número de artérias pervias em perna e o comprimento do <i>stent</i> utilizado nos grupos de pacientes sem e com reestenose	51
Tabela 5 – Níveis de ITB obtidos pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico.....	53
Tabela 6 – Níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 e TGF- β pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico	54
Tabela 7 – Níveis de PCR obtidos pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico	55
Tabela 8 – Níveis de colesterol obtidos pré e seis meses após procedimento cirúrgico	56
Tabela 9 – Níveis de leucócitos obtidos pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico..	57
Tabela 10 – Níveis de ITB pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos subgrupos sem estenose, trombose e reestenose	59
Tabela 11 – Níveis de leucócitos pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos subgrupos sem estenose, trombose e reestenose	60
Tabela 12 – Níveis de colesterol pré e seis meses após procedimento cirúrgico nos subgrupos sem estenose, trombose e reestenose	61
Tabela 13 – Níveis de PCR pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos subgrupos sem estenose, trombose e reestenose	62
Tabela 14 – Níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 e TGF- β pré, pós (24h) e seis meses após procedimento cirúrgico nos grupos sem estenose e reestenose.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Organograma ilustrando o fluxo de pacientes no estudo	43
Figura 2 – Organograma ilustrando a distribuição dos pacientes por grupo experimental	44
Figura 3 – Imagens arteriográficas de segmento fêmoro-poplíteo do membro inferior direito (paciente #19)	45
Figura 4 – Imagens arteriográficas de segmento fêmoro-poplíteo em membro inferior direito (paciente #4)	46
Figura 5 - Distribuição total e dos grupos quanto à Classificação Rutherford.	50
Figura 6 – Distribuição total e dos grupos quanto à Classificação TASC II.....	50
Figura 7 – Distribuição total e dos grupos quanto ao tipo de lesão inicial	51
Figura 8 – Distribuição total e dos grupos quanto ao número de artérias infragênicas pérvias (RUN OFF)	52
Figura 9 – Distribuição total e dos grupos quanto ao comprimento do <i>stent</i>	52
Figura 10 – Níveis médios de ITB obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico	53
Figura 11 – Níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 e TGF- β pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico	55
Figura 12 – Níveis médios de PCR obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico	56
Figura 13 – Níveis médios de colesterol obtidos no pré e seis meses após procedimento cirúrgico	57
Figura 14 – Níveis médios de leucócitos obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico	58
Figura 15 – Níveis médios de ITB obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	59
Figura 16 – Níveis médios de leucócitos obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	60
Figura 17 – Níveis médios de colesterol obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	61
Figura 18 – Níveis médios de PCR obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	62

Figura 19 – Níveis médios de IL-1 β obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	64
Figura 20 – Níveis médios de IL-6 obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	65
Figura 21 – Níveis médios de IL-8 obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	66
Figura 22 – Níveis médios de TNF- α obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	67
Figura 23 – Níveis médios de IL-10 obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	68
Figura 24 – Níveis médios de TGF- β obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose	69

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Angioplastia Transluminal Percutânea
CML	Células Musculares Lisas
DAP	Doença Arterial Periférica
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECM	Matriz Extracelular
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FP	Fêmoro-poplíteo
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
HDL	High Density Lipoprotein
HI	Hiperplasia Intimal
ICAM-1	Molécula 1 de Adesão Intercelular
IL	Interleucina
INF-gama	Interferon Gama
ITB	Índice Tornozelo Braço
LDL	Low Density Lipoprotein
MHC-II	Complexo de Histocompatibilidade II
PCR	Proteína C Reativa
PTFE	Politetrafluoretileno
TASC	Trans Atlantic Inter Society Consensus: Management of Peripheral Arterial Disease
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador Beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VCAM-1	Molécula 1 de Adesão de Célula Vascular
USP	Universidade de São Paulo

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 A doença vascular aterosclerótica	17
2.2 Doença arterial periférica (DAP)	18
2.3 Angioplastia transluminal percutânea (ATP) periférica com <i>stents</i> , hiperplasia intimal e reestenose	21
2.4 Citocinas: particularidades no sistema vascular	26
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral	31
3.2 Objetivos específicos	31
3.2.1 Objetivos específicos primários	31
3.2.2 Objetivos específicos secundários	31
4 POPULAÇÃO E MÉTODO	33
4.1 População	33
4.1.1 Doentes e controle	33
4.1.2 Critérios de inclusão	33
4.1.3 Critérios de exclusão	33
4.1.4 Avaliação do doente	34
4.2 Método	34
4.2.1 Dispositivo endovascular	34
4.2.2 Realização do procedimento e liberação do dispositivo	35
4.2.3 Seguimento pós-operatório	35
4.2.4 Colheita do Material	36
4.2.5 Análise laboratorial	36
4.2.5.1 Citocinas	36
4.2.5.2 Dosagens séricas	36
4.2.5.2.1 IL-1beta	36
4.2.5.2.2 Proteína C reativa (PCR)	38
4.2.5.2.3 Hemograma	38
4.2.5.3 Índice tornozelo-braquial (ITB)	39
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
6 RESULTADOS	43
6.1 Caracterização da população	43
6.1.1 Dados clínicos	43
6.1.2 Evolução clínica	47
6.2 Dosagens séricas	54
6.3 Análise estatística entre os grupos	58
7 DISCUSSÃO	71
8.2 Conclusões específicas	78
9 REFERÊNCIAS	80

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica é a principal causa de morte no mundo. Advindas do grego, as palavras aterosclerose e ateroma (atheros: caldo espesso, oma: tumor e scleros: endurecimento) referen-se a uma doença da parede dos vasos arteriais causada pelo depósito de colesterol, cálcio e tecido fibroso. O termo ateroma foi sugerido por Von Haller em 1775, e a denominação aterosclerose foi proposta por Marchand, em 1904, para caracterizar as lesões com degeneração gordurosa e proliferação de tecido conectivo (MAFFEI et al., 2002). Conceitua-se, classicamente, como uma alteração do metabolismo de lipídeos e sua deposição, porém a relação entre dislipidemia e o envolvimento vascular durante o processo da aterogênese e as manifestações clínicas subsequentes indicam uma fisiopatologia mais complexa que somente esse acúmulo de lípidos (LIBBY et al., 2002, 2003). Há ainda um processo inflamatório baseado no recrutamento de leucócitos, o qual não ocorre, geralmente, no endotélio normal (LI, H. et al., 1993). Tal recrutamento é regido por uma complexa trama de citocinas e quimiocinas que estão relacionadas com a expressão e o estímulo de moléculas de adesão seletivas as quais se ligam aos leucócitos (molécula 1 de adesão de célula vascular – VCAM-1 –, proteína 1 quimiotática de leucócitos, entre outras) (LI, H., 1993; GU et al., 1998; BORING et al., 1998; MACH et al., 1999). Sua produção constitutiva é, habitualmente, baixa ou ausente em vasos normais e induzida de forma significativa em patologias vasculares como a aterosclerose (ROSS, 1999; LIBBY, 2002; HANSSON et al., 2002; WEBER; SCHOBER; ZERNECKE, 2004).

Nesse âmbito, a Angioplastia Transluminal Percutânea (ATP) é um procedimento minimamente invasivo utilizado para o tratamento de lesões ateroscleróticas em diversos leitos vasculares (coronário, cerebrovascular e vascular periférico). A estenose recorrente (reestenose) é um dos fatores mais comuns da falha do procedimento e está presente em uma parcela significativa dos pacientes. Há estudos que pontuam sua prevalência acima de 60% nos primeiros 12 meses (KREPEL et al., 1985; MACA et al., 1996; MINAR et al., 1998; CEJNA et al., 2001; EXNER et al., 2001; SCHILLINGER et al., 2001).

A perviedade após ATP está relacionada com a histologia e morfologia das artérias cuja lesão será tratada. A ATP de artérias elásticas, de maior calibre, como as carótidas internas e as ilíacas, está associada com menores taxas de reestenose se comparada com condutos musculares como o segmento fêmoro-poplíteo (FP) (BOSCH; HUNINK, 1997;

TETTEROO et al., 1998; DORMANDY; RUTHERFORD, 2000; AHMADI et al., 2001; ADAR; CRITCHFIELD; EDDY, 1989; JEANS et al., 1990; MATSI et al., 1994).

A diferença da resposta inflamatória nos diferentes territórios pode estar diretamente relacionada com o fenômeno de reestenose, como já foi demonstrado por Schillinger et al. (2002). Este demonstrou uma maior resposta inflamatória no segmento fêmoro-poplíteo quando comparado a artérias ilíacas e carótidas por ocasião da ATP.

Exposto isto, esta pesquisa clínica visa estudar o perfil inflamatório subjacente à ATP com *stent* revestido no território fêmoro-poplíteo através da avaliação de citocinas pró e anti-inflamatórias, a saber, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ; IL-10, TGF- β em pacientes nos quais foram utilizados *stents* de nitinol revestidos com politetrafluoretileno (PTFE). Apesar do grande número de estudos relacionados, pouco se sabe a respeito do comportamento específico das citocinas ante a ATP e sua relação ou não com o fenômeno da reestenose para cada tipo específico de material. A compreensão dessa possível influência na fisiopatologia desse evento pode contribuir significativamente para a busca de eventuais marcadores e/ou terapias adjuvantes à ATP.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A doença vascular aterosclerótica

Considerada uma doença degenerativa, a doença aterosclerótica é a principal doença que afeta artérias, e ela caracteriza-se pelo acúmulo de células, fibras da matriz, lipídeos e detritos teciduais na íntima, culminando em estreitamento lúmen, obstrução do fluxo, ulceração, embolização e/ou trombose (RUTHERFORD, 2005). Sua fisiopatologia se caracteriza por uma série de processos que afetam a parede arterial, a qual é composta de três camadas: íntima, média e adventícia.

As mudanças lentas e progressivas são observadas ao nível da camada mais interna da artéria (íntima) e levam, quando em território periférico, à obstrução e sequelas clínicas como claudicação, dor em repouso e/ou lesões tróficas. As lesões dos vasos resultam de processos inflamatórios crônicos que levam ao acúmulo intimal de monócitos, linfócitos, células endoteliais e algumas células musculares lisas por intermédio dos fatores de crescimento, das citocinas e seus receptores, que podem, por vezes, agir como promotoras da lesão tissular ou, de forma alternativa, retardar sua progressão (RAINES; FERRI, 2005).

A forma mais precoce dessa doença é a estria gordurosa, encontrada já na infância. Trata-se de uma lesão puramente inflamatória na qual as células espumosas (monócitos migrados para o subendotélio mediante adesão às células endoteliais ativadas) se diferenciam em macrófagos e começam a fagocitar grande quantidade de partículas lipoprotéicas modificadas. Nesse meio, as células musculares lisas vasculares (VSMC), ao invés de serem responsáveis pela elasticidade e contratilidade da parede do vaso, se desdiferenciam e passam a sintetizar grandes quantidades de matriz extracelular, resultando na formação da capa fibrosa da lesão, o que obstrui parcialmente a circulação (BRITO, 2008). Atualmente, aceita-se que a disfunção endotelial, perante um quadro dislipidêmico, é o primeiro passo para o desenrolar da aterosclerose (BRITO, 2008; ZWOLAK; ADAMS; CLOWES, 1987; BEVAN, 1975).

Através da produção de fatores que modulam o tônus das células musculares lisas vasculares, o endotélio saudável inibe uma série de eventos pró-aterogênicos; influencia o fluxo sanguíneo, a proliferação e a migração do músculo liso vascular e a ativação de plaquetas e leucócitos; regula a coagulação sanguínea e a síntese de substâncias inflamatórias; além de apresentar propriedades antitrombogênicas e fibrinolíticas (BRITO 2008; KOCKX et al., 1992; SCHWARTZ et al., 1991). De modo contrário, sua disfunção apresenta

propriedades pró-coagulantes (IP, 1990), como aumento da permeabilidade, da adesão de leucócitos (monócitos e células T) e de plaquetas (BEVAN, 1975).

As artérias coronarianas, a bifurcação carotídea, a aorta abdominal infra-renal e as artérias ilíaco-femorais são particularmente propensas à formação da placa. Isso se deve a uma série de variáveis hemodinâmicas que foram propostas para explicar a distribuição seletiva das placas: estresse de cisalhamento e a oscilação de seus vetores, separação do fluxo e estase, turbulência e hipertensão (RUTHERFORD, 2005).

Em face do aumento crônico do estresse elástico parietal, há um espessamento intimal focal nos pontos de maior sofrimento, e são neles que alterações distróficas inerentes às placas ocorrem mais rapidamente. Geralmente concêntrica e habitualmente coberta por uma superfície endotelial íntegra, a placa fibrosa é a designação usada para identificar a lesão aterosclerótica característica e inequívoca. Rica em lipídios, fibrocelulares, necróticas e mixomatosas, as lesões avançadas são denominadas fibrocalcificadas. A presença de grande quantidade de lipídios, materiais necróticos e células tende a tornar a lesão macia e friável, em contraste com a consistência dura, gomosa ou quebradiça dessas lesões.

A aterosclerose também pode ser considerada um distúrbio generalizado da árvore arterial, e os estudos clínico-epidemiológicos identificaram inúmeros fatores de risco possivelmente associados à disfunção endotelial e ao desenvolvimento e complicações das placas. São estes: a hipercolesterolemia com níveis elevados de LDL modificados (considerada o mais importante fator de risco para a aterogênese); hipertensão arterial sistêmica; radicais livres gerados pelo tabagismo; diabetes; homocisteína (BRITO, 2008).

2.2 Doença arterial periférica (DAP)

A doença arterial periférica (DAP) acomete preferencialmente as extremidades inferiores e é caracterizada pelo depósito de gordura, cálcio e outros elementos na parede de artérias, o que culmina em redução de seu calibre e déficit sanguíneo aos tecidos por elas irrigados. As arteriopatas periféricas são comumente encontradas em pessoas com doença arterial coronariana, diabetes e tabagismo prolongado (MACÊDO; BORTOLOTTI, 2009). As doenças obstrutivas periféricas estão fortemente associadas à hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo e às cardiopatias, o que aumenta os riscos de mortalidade cardiovascular em senescentes.

Na investigação da DAP, o índice tornozelo-braquial (ITB) fornece informações importantes na aterosclerose subclínica, além de constituir um importante preditor de eventos

cardiovasculares. Como marcador de DAP assintomática, o valor de ITB inferior a 0,90 apresenta sensibilidade de 90% a 97% e especificidade de 98% a 100% para a detecção de estenoses arteriais que comprometam 50% ou mais da luz de um ou mais vasos de maior calibre dos membros inferiores. Sua importância é notória no acompanhamento clínico dos pacientes já diagnosticados e submetidos a intervenções de revascularização (ABUL- KHOUDOUD, 2006).

O tratamento dos pacientes portadores de doença arterial periférica deve ser planejado no contexto epidemiológico da doença, de acordo com sua história natural e dos fatores que contribuem para a doença sistêmica bem como dos preditores de deterioração da circulação do membro (RUTHERFORD, 2005).

A incidência da doença aterosclerótica periférica é menor na etnia branca e maior na raça negra numa proporção de 2:1. Sua prevalência é estimada em torno de 15 a 20% em pacientes acima de 65 anos, discretamente superior no sexo masculino. A prevalência de claudicação intermitente aumenta com a idade, sendo maior no grupo com idade entre 70 e 74 anos (RUTHERFORD, 2005).

O consenso TASC (TransAtlantic Inter Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease) estratificou as lesões dos membros inferiores e estabeleceu a seguinte classificação: lesões do seguimento aorto-ilíaco e do seguimento fêmoro-poplíteo, cada uma, por sua vez, estratificada em lesões tipo A, B, C e D. Cada uma destas classificações apresenta recomendações quanto ao tratamento. Assim, as lesões do tipo A apresentam resultados excelentes quando submetidas ao tratamento endovascular. As lesões do tipo B também apresentam resultados que suportam a predileção do tratamento endovascular. As lesões tipo C têm, na cirurgia aberta, resultados superiores em longo prazo. Por fim, as lesões do tipo D não apresentam resultados satisfatórios para a escolha do tratamento endovascular como primeira opção (TASC, 2007). Atualmente, os limites das indicações para o tratamento endovascular se tornaram menos estreitos considerando os novos dispositivos disponíveis como cateteres, guias, balões e *stents* dedicados ao território fêmoro- poplíteo. Inúmeros estudos mostram resultados iniciais satisfatórios mesmo para doenças mais extensas classificadas como TASC C e D (CONTE et al., 2015).

Quadro I – Classificação TASC II para território fêmoro-poplíteo

Tipo da Lesão	— Descrição
A	<ul style="list-style-type: none"> — Estenose única < 10 cm de comprimento — Oclusão única - < 5 cm de comprimento
B	<ul style="list-style-type: none"> — Lesões múltiplas (estenoses ou oclusões) cada qual < 5cm — Estenose única ou oclusão < 15 cm não envolvendo a artéria poplíteo infra-genicular — Lesões múltiplas ou isoladas na ausência de vasos tibiais contínuos para melhorar o inflow para uma ponte distal — Oclusão intensamente calcificada < 5 cm em comprimento — Estenose poplíteo isolada
C	<ul style="list-style-type: none"> — Estenoses ou oclusões múltiplas totalizando > 15 cm de com ou sem calcificação — Estenoses ou oclusões recorrentes que necessitam tratamento após duas intervenções endovasculares
D	<ul style="list-style-type: none"> — Oclusão da AFC* ou AFS** (> 20 cm, envolvendo a artéria poplíteo) — Oclusão da artéria poplíteo e trifurcação dos vasos tibiais

* Artéria femoral comum

** Artéria femoral superficial

Fonte: adaptado de Norgren (2007).

As indicações clínicas para intervenção correspondem: 1- presença de claudicação limitante (dor desencadeada pela mobilização do membro e que limita a atividade e qualidade de vida do portador), 2- isquemia crítica (dor isquêmica, em repouso persistente ou recorrente, que torna necessária a analgesia com opióides por pelo menos duas semanas, ulceração ou

gangrena, e/ou uma pressão sistólica no tornozelo inferior a 50mmHg / artelhos inferior a 30mmHg. (TASC, 2007; CONTE et al., 2015). Essas características de sinais e sintomas foram classificadas em estágios, de acordo com Fontaine, ou em graus e categorias, como proposto por Rutherford (Quadro 2), e servem de norte às diferentes condutas (clínica ou cirúrgica) bem como sua urgência.

Quadro II – Classificação de Fontaine e Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Estágio	Quadro clínico	Grau	Categoria	Sintomas clínicos
I	Assintomático	0	0	Assintomático
IIa	Claudicação leve	I	1	Claudicação leve
IIb	Claudicação moderada a grave	I	2	Claudicação moderada
III	Dor em repouso	I	3	Claudicação grave
IV	Ulceração ou gangrena	II	4	Dor isquêmica em repouso
		III	5	Perda tecidual menor
		III	6	Perda tecidual maior

Fonte: adaptado de Rutherford (2005)

2.3 Angioplastia transluminal percutânea (ATP) periférica com *stents*, hiperplasia intimal e reestenose

A angioplastia transluminal percutânea (ATP) periférica foi descrita pela primeira vez em 1964 por Charles T Dotter, considerado o pai da radiologia vascular intervencionista. Em 1977, o médico alemão Andreas Gruntzig realizou, com êxito, a primeira ATP mediante a utilização de um cateter balão (MAYNAR; citado por CARNEVALE, 2006).

Dependente das características arteriais loco-regionais, a ATP encontra como seu maior adversário a hiperplasia intimal (HI). Ela é definida como uma resposta universal dos vasos à lesão e é descrita como alterações que ocorrem em artérias com endotélio lesado, veias arterializadas e em enxertos sintéticos em artérias ou veias. Esse evento é regido por uma complexa cadeia de reações celulares, moleculares e imunológicas que variam na sua

intensidade e expressão dependendo do tipo de trauma inicial e da localização na árvore arterial.

Castaneda-Zuniga et al. (1980) esclareceram o seu mecanismo demonstrando que a angioplastia por balão provoca uma ruptura da camada íntima, que se destaca parcialmente da camada média adjacente, causando a fragmentação desta. Segue-se, então, um processo de reparação no qual a pressão do sangue mantém o ganho de calibre enquanto cicatrizam as lesões impostas à parede (CASTANEDA-ZUNIGA et al., 1980; PUECH-LEAO; CARNEVALE, 2006).

Uma classificação sistemática dessas lesões parietais tem mostrado um espectro de três tipos: *tipo I* (alterações funcionais sem mudança morfológica significativa), *tipo II* (desnudamento endotelial sem lesão intimal ou da média; p.e embolectomia a Fogarty) e *tipo III* (desnudamento endotelial com lesão intimal e da média) (ROSS, 1986). A ATP é classificada como lesão *tipo III*, a mais grave.

A angioplastia transluminal, portanto, promove ruptura da placa, estiramento axial, dissecção e lesão médio-intimal de maior ou menor grau (BRITO, 2008), seguida de uma remodelação com consequente aumento do diâmetro vaso. No entanto, esse efeito não pode ser controlado. A associação entre a angioplastia e a resposta física e inflamatória vascular é ineficiente em promover a abertura permanente do lúmen, culminando na reestenose, o que levou à pesquisa e ao desenvolvimento dos *stents* (PUECH-LEAO, 2006).

Os *stents* eram indicados, inicialmente, em duas situações: na recidiva imediata após a dilatação arterial e na correção de complicações como obstrução da luz por placas fragmentadas ou dissecção arterial. Posteriormente, devido ao aumento da experiência, eles passaram a ser utilizados primariamente em diversas situações (SCHEDEL et al., 2004). Estudos recentes têm apontado a terapia endovascular com *stent* revestido para tratamento de lesões TASC C e D como uma alternativa viável e com resultados satisfatórios em pacientes com limitações clínicas e técnicas ao procedimento aberto (RUEF; HOFMANN; HAASE, 2004; SAXON et al., 2007; SCHNEIDER et al., 2011).

O implante de um *stent* no sistema vascular causa uma reação de corpo estranho que se soma à lesão intimal ocasionada pela angioplastia. A resposta do vaso ao implante depende do modelo, do comprimento, da composição, do sistema de liberação e da técnica de implantação do *stent*. A HI é mais pronunciada quando comparada a simples angioplastia, mas existe compensação desta pela maior área luminal conseguida pelo posicionamento do *stent* (MAURO, 2004; PASA, 2000; CASTRO; PEREIRA; PASA, 2006; BRITO, 2008).

A inflamação vascular crônica em resposta à ATP, com ou sem *stent*, através da produção de moléculas pró-inflamatórias, migração e ativação celulares, produção excessiva de matriz extracelular (ECM), o recrutamento e a proliferação de miofibroblastos e a síntese de proteínas da matriz extracelular são os determinantes da formação de neoíntima hipertrófica (hiperplasia intimal) e do espessamento da parede vascular, culminando com redução do lúmen do vaso (O'BRIEN; SCHWARTZ, 1994; ROSS, 1999; ORFORD et al., 2000; FORRESTER et al., 1991; BELCH et al., 1997; SERRANO JUNIOR et al., 1997; KAMIJIKKOKU et al., 1998; KORNOWSKI et al., 1998; TSAKIRIS et al., 1999; YUTANI et al., 1999; LUSIS, 2000; CIPOLLONE et al., 2001; GLASS; WIZTUM, 2001; SCHILLINGER et al., 2001, 2002a; LIBBY et al., 2002).

O processo de desenvolvimento da HI pode ser subdividido cronologicamente em: hiperagudo (minutos a horas, lesão das células endoteliais, agregação plaquetária, liberação de fatores de crescimento, lesão e ativação das células musculares lisas – CML – da média), agudo (horas a semanas, organização da trombose, novo crescimento endotelial, liberação de fatores inibidores do crescimento, deposição de células progenitoras, migração e replicação de CML e infiltração de leucócitos), crônico (semanas a meses, reendotelização, mudança nas dimensões lumenais, replicação das CML na íntima com remodelamento da matriz extracelular e de todo o vaso).

Na HI, a lesão crônica é macroscopicamente pálida, homogênea e consistente. A área envolvida é lisa e uniformemente localizada entre o endotélio e a lâmina elástica interna. Três são os fatores encontrados na literatura os quais podem contribuir para a reestenose pós ATP com *stent*: fator lesivo (inerente ao procedimento), fator paciente (morfologia e topografia da estenose) e fator genético (MEHRAN et al., 1999; LI et al., 2007).

A reação de corpo estranho, secundária à presença do *stent* em contato com a parede arterial, parece aumentar e prolongar o processo inflamatório impedindo que as células musculares lisas retornem ao seu estado quiescente. A reestenose é mais pronunciada nos pacientes em que os marcadores da inflamação como a proteína C reativa (PCR) se elevam após o implante de *stent*, demonstrando uma relação direta com a HI (BRITO, 2008; SCHILLINGER et al., 2002). Estes achados corroboram outros estudos que demonstram haver relação entre maior grau de reestenose em pacientes que já apresentavam previamente aumento desses marcadores tanto no território coronariano como em artérias periféricas (BRITO, 2008).

A cardiologia intervencionista foi revolucionada pelo desenvolvimento de *stents* revestidos por droga. Estudos multicêntricos recentes com uso de *stents* revestidos com paclitaxel ou sirolimus observaram redução significativa de reestenose intra-*stent* no tratamento de lesões nas artérias coronárias (SCHOFER et al., 2003; LI et al., 2007). Entretanto, no leito vascular periférico, o uso de *stents* revestidos com drogas carece ainda de maiores evidências quanto ao seu custo-benefício e efetividade (CHAN; CHENG, 2011). Contudo, os *stents* não revestidos (*bare metal stents*) não são capazes de evitar a proliferação neointimal a esta importante agressão (Mudra et al., 1997).

Sangiorgi et. al, em 2001, mostraram que o implante de *stents* revestidos de PTFE não provocou maior deposição de trombos parietais se comparada à deposição provocada pelo implante de *stents* não revestidos. Reações inflamatórias similares da parede arterial estavam presentes nos dois grupos de *stents* em três e seis meses após o implante. Além disso, o implante de *stents* revestidos não estimulou uma excessiva formação neointimal, quando comparada com a dos não revestidos (SANGIORGI et. al., 2001). Esse estudo não abordou a resposta inflamatória sistêmica.

A perviedade pós ATP com *stents* revestidos de PTFE mostrou-se superior ao *stent* convencional em alguns estudos (SAXON et al., 2008). Sabe-se que a HI nestes *stents* é limitada às suas extremidades, o que justificaria essa superioridade, uma vez que o ponto de maior trauma parietal da ATP reside no ponto médio da angioplastia, local da maior pressão do balão (DOLMATCH; DONG; HEETER, 2007).

Welt e Rogers (2002) propuseram um mecanismo integrado dos eventos celulares e moleculares da reestenose intra-*stent* considerando principalmente os fenômenos locais. Sua cascata se inicia previamente à intervenção mediante características inerentes à lesão, sendo seguida pela resposta endotelial imediata à liberação do *stent* e estresse de cisalhamento (produção de moléculas pró-inflamatórias, ativação de monócitos e a deposição de plaquetas e fibrinogênio). A interação entre macrófagos derivados de monócitos e células T à parede arterial é então responsável pela cicatriz hipertrófica, a qual diminui o lúmen vascular, reestenose. A ligação entre monócitos circulantes e a penetração dessas células na parede vascular são mediadas pela expressão de selectinas e moléculas de adesão. A primeira etapa para a adesão das células inflamatórias no segmento onde foi feita a angioplastia com ou sem *stent* é o rolamento de leucócitos mediado pelas selectinas que se prendem aos ligantes de carboidratos dos leucócitos. A adesão firme de monócitos e células T à parede arterial é então mediada via moléculas de adesão celular. Uma vez aderidos ao endotélio, os monócitos

penetram na íntima através da média para a adventícia. As citocinas seriam responsáveis pelo recrutamento leucocitário que, ao se infiltrar na parede vascular, leva a uma proliferação e migração dos miócitos nos dias que se seguem à injúria. Nas semanas seguintes, o espessamento neointimal ocorre mediante a proliferação contínua das células da musculatura lisa, recrutamento de monócitos, recrutamento e proliferação de miofibroblastos. Num terceiro momento, o tecido predominantemente celular é progressivamente substituído por uma placa rica em matriz extracelular, a qual leva à formação de neoíntima hipertrófica e reestenose (WELT; ROGERS, 2002, COSTA; SIMON, 2005).

A atividade da doença aterosclerótica periférica, coronariana e das artérias cerebrais extracranianas tem, nos marcadores inflamatórios de fase aguda, PCR, a possibilidade de detecção indireta do processo inflamatório parietal mediado pelas citocinas. Dessa forma, valores elevados de PCR no peri-operatório poderiam indicar uma atividade aumentada da doença e uma suscetibilidade aumentada ao remodelamento vascular hipertrófico com uma possível formação excessiva da neoíntima após ATP.

Um estudo com *stents*, não revestidos e revestidos por dacron, mostrou aumento de citocinas (interleucinas 1β e 6) no primeiro dia pós-operatório bem como aumento da PCR e fibrinogênio no sétimo dia no grupo não revestido, contudo sem correlações clínicas imediatas (HAYOZ et al., 1997).

Pelo exposto, estudos experimentais e clínicos evidenciaram tratar-se a reestenose de um processo mediado pela inflamação vascular. Com isso, vários investigadores estão desenvolvendo programas clínicos usando terapias anti-inflamatórias sistêmicas, como os bifosfonados lipossomais encapsulados, a prednisona, o bloqueio da anti-CD18 ou anti-CCR2 e receptores ativados da proliferação de lipossomos ou, ainda, de ação local com o uso de *stents* contendo paclitaxel e sirolimus (ZHOU et al., 2010; KANG et al., 2008). O uso da metilprednisolona em modelo animal demonstrou redução na proliferação neointimal quando comparado a *stents* recobertos com polímeros (COSTA; SIMON, 2005).

A participação das citocinas e proteases no processo da inflamação vascular crônica é bem descrita na literatura, porém sua relação com o processo de reestenose ainda não foi completamente elucidada (JOVILIANO et al., 2011). Nas últimas décadas, a introdução e difusão de novas técnicas de tratamento endoluminal reacendeu a importância do estudo da fisiopatologia do processo de reestenose.

Estudos de preditores pró e anti-inflamatórios, que possam ajudar a distinguir indivíduos sob risco de reestenose após angioplastia transluminal periférica com *stent*

revestido de PTFE, ainda são escassos e podem tornar-se de relativa importância para o seguimento e prognóstico.

2.4 Citocinas: particularidades no sistema vascular

O termo citocina foi primeiramente descrito na década de 1970 e compreende um extenso número de glicoproteínas envolvidas na sinalização célula a célula. As citocinas são, convencionalmente, classificadas por pertencerem a uma de seis famílias: interleucinas (IL), a família do fator de necrose tumoral (TNF α e β), interferons (IFN), fatores de estimulação de colônia (CSF), fatores de crescimento (TGF β) e quimiocinas (Von Der Thüsen et al., 2003). Mediadoras de inúmeras funções celulares, as citocinas são secretadas pelas células da imunidade natural e adquirida. Ademais, elas podem ser produzidas em resposta a diferentes microrganismos e outros antígenos (por exemplo, a proteína ou substratos exógenos e endógenos, ativação de moléculas de adesão e co-estimulatórias), além de estimular respostas diversas das células envolvidas na imunidade e inflamação.

As citocinas têm papel fundamental na resposta imune, estimulando o crescimento e a diferenciação de linfócitos (fase de ativação das respostas imunes adquiridas) e ativando diferentes células efetoras para a eliminação de componentes estimulantes não próprios (fase efetora da imunidade inata e adquirida).

Além disso, elas participam na hematopoese e podem atuar de forma importante na intervenção terapêutica em que são alvos para antagonistas específicos em numerosas doenças imunológicas inflamatórias. Mediante o exposto, podemos concluir que essas proteínas podem ser capazes de estimular, proliferar, maturar, recrutar e induzir *feedback* negativo celular (ALEXANDER; HILTON, 2004; YASUKAWA; SASAKI; YOSHIMURA, 2000; GREENHALGH, 1978; ALEXANDER, 2004; KATAOKA, 2009; ATZENI; SARZI-PUTTINI, 2009).

As citocinas são responsáveis por mediar e regular as respostas imune e inflamatória, produzidas oportunamente durante a fase de ativação e fase efetora. Sua vida biológica é relativamente reduzida, e sua potente ação visa estimular os seus respectivos receptores de membrana nas células alvo. Elas atuam em diversos tipos celulares e induzem efeitos diversos sobre as células alvo agindo separada ou concomitantemente, de forma sinérgica ou antagônica, a outras citocinas (CAVAILLON, 2005; GALLIN; SNYDERMAN, 1999, JANEWAY 1999; ATZENI; SARZI-PUTTINI, 2009).

Cruciais para as respostas imunes inata e adaptativa, as citocinas são secretadas pelas células imunes de forma autócrina ou parácrina, nunca endócrina, e sempre em resposta ao estímulo sistêmico induzido pela presença do patógeno. Elas podem, ainda, participar de algumas fases do desenvolvimento durante a embriogênese (RAINES; FERRI, 2005).

Estudos *in vivo* têm demonstrado que as diversas citocinas interagem em nível de endotélio das formas mais distintas, ocasionando ou protegendo das patologias vasculares. Estas apresentam vários sítios de formação, receptores específicos e células alvo (RAINES; FERRI, 2005). Particularmente, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-4 e IL-10 levam a um aumento na expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais, promovendo o recrutamento e a infiltração leucocitária, que por vez ocasionam a lesão aterosclerótica (RAINES; FERRI, 2005; GOTSH et al., 1994).

A função das moléculas de adesão endotelial também pode ser alterada pelas citocinas (CXCL1 , GRO , KC , IL-15 , MIF), ocasionando um depósito de leucócitos na túnica íntima vascular e levando a uma sequência de interações com o endotélio e a doença aterosclerótica (RAINES; FERRI, 2005; HUOY et al., 2001).

A apoptose das células endoteliais tem a capacidade de expor a membrana basal subjacente, levando à trombose e à promoção da resposta inflamatória. Ainda, a IL-11 potencializa a sobrevivência da célula endotelial, inibindo a resposta inflamatória (RAINES; FERRI, 2005; KIRKILES-SMITH et al., 2004).

Células endoteliais ativadas por citocinas (CCL2 , MCP-1 , IL-18) contribuem para a apresentação de antígenos e para a ativação de células imunes através da estimulação do complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC-II) (RAINES; FERRI, 2005; POBER et al., 1983). Outras citocinas como IL-2 , IL-8 , IL-15 e IL-18 permitem a proliferação e migração de células endoteliais e a angiogênese, inibindo a neovascularização da placa, o que pode ser suficiente para reduzir o acúmulo de macrófagos e a progressão da placa em lesões ateroscleróticas avançadas (PARK et al., 2001; SIMONINI et al., 2000; RAINES; FERRI, 2005).

O relaxamento vascular dependente de endotélio pode ser regulado através de citocinas que induzem (IL-10) ou suprimem (INF-gama) os níveis de óxido nítrico de forma a potencializar ou inibir a resposta inflamatória (RAINES; FERRI, 2005).

As citocinas podem também alterar a expressão dos genes do músculo liso e a função celular *in vivo* devido à capacidade de promover a migração e proliferação de células da musculatura lisa (CCL , MCP-1 , CCL11 , MIF , $\text{TGF-}\beta$), por inibir o acúmulo de músculo liso

(IL-10, IL-18), por interferir na síntese e remodelação da matriz extracelular (INF gama, IL-1, IL-18), por serem agentes anti-inflamatórios, expressarem moléculas de adesão (IL-10, TGF- β) e por promoverem a apresentação de antígenos das células musculares lisas (IL-18, TGF- β , INF gama) (RAINES; FERRI, 2005).

As citocinas podem, assim, apresentarem-se como mediadores importantes para o início de reações inflamatórias, estimulando a síntese de prostaglandinas ou induzindo a secreção hormonal pelo eixo hipotalâmico pituitário adrenal (exemplo: IL-6, IL-8). Entretanto, existem citocinas que apresentam efeito tanto pró quanto antiaterogênico, levando a um aumento na produção de matriz extracelular no primeiro caso e modulando reações imunes por inibir a resposta inflamatória, diminuindo a produção de radicais livres no segundo, como a TGF- β 1 (RAINES; FERRI, 2005).

Quando comparada a apenas angiografia, a angioplastia foi responsável por importante aumento das citocinas IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , evidenciando o impacto desta na parede vascular e em sua resposta inflamatória (PARMAR; ASLAM; STANDFIELD, 2009).

Pacientes submetidos à angioplastia coronariana têm mostrado relação entre o aumento dos níveis séricos de IL-6, IL-8 e TNF- α e o grupo reestenose (CAIXETA et al., 2007; SZKODZINSKI et al., 2009; KAZMIERCZAK et al., 2014). Ainda referente à abordagem coronariana, foi identificada uma maior tendência à reestenose em pacientes com alterações no gene responsável pela IL-8 (VOGIATZI et al., 2010). No território periférico foi identificado aumento dos valores de PCR, IL-6 e TNF- α nos grupos reestenose de pacientes submetidos à angioplastia carotídea (XIA et al., 2012).

Modelos animais, com deficiência genética para o receptor do antagonista da IL-1 ou mediante administração de seu antagonista específico, mostraram claro aumento da hiperplasia intimal e reestenose quando comparado ao grupo controle (ISODA et al., 2003; MORTON et al., 2005; ISODA et al., 2014).

Em busca de formas de prevenção da reestenose intra-*stent*, modelos animais, através da administração de IL-10 recombinante ou de formas de bloqueio ao TGF- β , têm se mostrados eficientes (FELDMAN et al., 2000; KINGSTON et al., 2001; CHEN et al., 2009).

A administração de prednisona em pacientes submetidos à angioplastia coronariana foi correlacionada a uma menor liberação de TNF- α concomitantemente à menor taxa de reestenose (PESARINI et al., 2010).

Um estudo anterior, da mesma linha de pesquisa do presente trabalho, no qual foram avaliadas as IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e TGF- β , não conseguiu correlacionar nenhum desses

marcadores séricos à reestenose de stents de nitinol (ARAÚJO et al., 2015). Contudo, diante do exposto e da carência literária de estudos dos mediadores inflamatórios no território arterial periférico bem como sua relação com o implante de *stents* revestidos de PTFE e sua reestenose, esta linha de pesquisa ainda se mostra importante e promissora ao desenvolvimento dessa modalidade terapêutica.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estudar o perfil inflamatório de pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea periférica com *stents* de nitinol revestidos de politetrafluoretileno através das citocinas séricas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β , além da possível correlação destas e da PCR, do leucograma e do colesterol total com o processo de reestenose precoce.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Objetivos específicos primários

- Avaliar a evolução clínica e incidência de reestenose em pacientes tratados com ATP com colocação de *stent* revestido de PTFE (Viahban® W.L. Gore) durante o período inicial de seis meses;
- Avaliar as concentrações plasmáticas de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β no pré e pós-operatório e uma possível correlação com o processo de reestenose.

3.2.2 Objetivos específicos secundários

- Dosar a PCR e a leucometria como componentes do processo inflamatório e sua correlação ou não com a reestenose;
- Correlacionar o fator de risco colesterol total como preditor de reestenose intra-*stent*.
- Reafirmar o ITB como ótimo instrument de acompanhamento da evolução clínica de pacientes com patologia arterial periférica.

POPULAÇÃO E MÉTODO

4 POPULAÇÃO E MÉTODO

4.1 População

4.1.1 Doentes e controle

Neste estudo, foram recrutados 38 pacientes (independente do grupo étnico, idade e sexo) com indicação formal de revascularização do membro inferior com acometimento do território fêmoro-poplíteo. Todos os incluídos no estudo foram selecionados a partir de casos atendidos no Ambulatório de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP).

Esse projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do HCRP e da FMRP-USP, sendo avaliada sua relevância científica e sendo aprovado sem restrições (processo HCRP nº 12541/2011).

4.1.2 Critérios de inclusão

Doentes portadores de doença arterial periférica de causa aterosclerótica no território fêmoro-poplíteo com indicação clínica de revascularização do membro inferior (Rutherford 3,4 e 5), favoráveis ao procedimento endovascular (TASC II: A, B e C) e que possuíam no mínimo duas das três artérias infrageniculares pervias. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

4.1.3 Critérios de exclusão

Doentes que evoluíram com trombose do *stent* (intra ou pós-operatória) bem como aqueles em que houve a necessidade de uso intraoperatório de trombolítico e pacientes com doenças subjacentes detectadas durante a evolução (acidente vascular encefálico recente, esclerose múltipla, tumores e doenças autoimunes) ou ainda aqueles utilizando medicamentos com possibilidade de interferir com a análise das citocinas (corticóides, anti-inflamatórios não esteroideais e imunossupressores). Pacientes classe Rutherford 6 não foram incluídos neste estudo devido ao fato de a perda tecidual maior poder interferir de forma significativa nos marcadores inflamatórios. Foram excluídos também doentes que, por qualquer motivo, não completaram o tempo total de seguimento de seis meses com a realização da angiografia controle e/ou dosagens laboratoriais. Não foram incluídos pacientes sem

condições clínicas ou laboratoriais para realização do procedimento invasivo proposto, indicação de revascularização aberta dos membros inferiores, indivíduos submetidos previamente à angioplastia com colocação de *stent* e aqueles nos quais houve recusa em participar do estudo.

4.1.4 Avaliação do doente

Cada indivíduo doente foi submetido à anamnese e exame físico seguido pelo registro do índice tornozelo-braquial. Dados demográficos e fatores de risco foram registrados em formulário individual: sexo, idade, tabagismo, diabetes melitus, hipertensão, dislipidemia, insuficiência renal. Os indivíduos foram classificados quanto ao estadiamento clínico da isquemia, de modo a determinar necessidade de revascularização (Classificação de Rutherford 3,4 e 5). Através de angiografia, foi especificada a topografia da lesão (fêmoro-poplítea), o percentual de estenose do lúmen vascular (70-100%), sua elegibilidade ao procedimento endovascular (TASC II A,B e C) e a existência obrigatória de ao menos duas artérias infrageniculares pervias. O grau de estenose foi, quantitativamente, mensurado a partir de imagens em subtração digital e comparado com o segmento arterial normal através do programa K-pacs (IMAGE® Information Systems Ltd., Office 404, 4th floor, AlbanyHouse, 324/326 Regent Street, London, W1B 3HH, United Kingdom). Nos casos de estenoses consecutivas, foi considerada a de maior grau.

4.2 Método

4.2.1 Dispositivo endovascular

Foi utilizado modelo único de *stent* revestido Viabahn® (W.L Gore®). Trata-se de um *stent* de nitinol flexível, autoexpansível, revestido internamente por uma camada de politetrafluoretileno expandido (ePTFE). Os diâmetros da endoprótese disponíveis para o segmento fêmoro-poplíteo variam de 5 a 8mm, e comprimentos de 5, 10 e 15cm, com introdutor recomendado variando de 6Fr para *stents* de 5mm a 9Fr para *stents* de 8mm. Neste estudo, foram utilizados dispositivos de 5, 6 e 7 milímetros de diâmetro. Declaro não haver conflito de interesse sendo a escolha do *stent* fruto apenas de sua disponibilidade em nosso serviço.

4.2.2 Realização do procedimento e liberação do dispositivo

Os procedimentos foram realizados sempre pela mesma equipe cirúrgica da Divisão de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

No preparo pré-operatório, os pacientes que não faziam uso prévio de ácido acetil salicílico e clopidogrel receberam doses de ataque 100 e 300mg respectivamente.

Na sala de cirurgia, o paciente foi posicionado, foi realizada assepsia e antissepsia, colocação de campos cirúrgicos e bloqueio anestésico local. Foi realizada a punção de artéria femoral comum e posicionado o introdutor 6 a 8Fr, dando-se preferência ao acesso contralateral. Foram administrados 5000UI de heparina não fracionada por via endovenosa. Procedida a arteriografia inicial, o meio de contraste de escolha foi o não iônico de baixa osmolaridade (Iopamiron 300, Bracco® ImagingS.p.A., Italy). Lesões estenosantes ou oclusivas foram ultrapassadas utilizando-se fio-guia hidrofílico 0.035, e a pré-dilatação foi realizada com cateter balão de diâmetro equivalente ao lúmen da artéria livre de lesão. O segmento arterial acometido foi inteiramente recoberto pelo dispositivo selecionado (VIABAHN®), cujo diâmetro equivalia ao da artéria livre de lesão. A pós-dilatação foi realizada apenas em casos em que havia estenose residual superior a 30%.

O protocolo medicamentoso pós-intervenção dos pacientes compreendeu o uso contínuo de antiagregantes plaquetários (AAS 100mg e clopidogrel 75mg), administração de uma estatina (sinvastatina 40mg) se LDL prévio maior do que 100mg/dl, além das medicações de uso habitual dos pacientes.

4.2.3 Seguimento pós-operatório

Todos os pacientes foram acompanhados no mesmo ambulatório, com retornos agendados para trinta dias, três meses e seis meses (sendo que o paciente teve livre acesso ao ambulatório se necessário). Nas consultas de retorno, os pacientes foram submetidos a exame físico avaliando-se a evolução dos sintomas de claudicação, dor de repouso e cicatrização das lesões tróficas. Os pacientes foram submetidos ao cálculo do ITB (durante consulta ambulatorial e considerada significativa uma queda de 15% ; ou 10% com queixa clínica) e a ultrasson Doppler após seis meses, e, na presença de alterações em um desses exames, foi realizada angiografia para comprovação da presença de reestenose.

Quando presentes, as reestenoses foram mensuradas por meio de programa de informática específico (K- pacs IMAGE® Information Systems Ltd., Office 404, 4th floor, AlbanyHouse, 324/326 Regent Street, London, W1B 3HH, United Kingdom), e os valores apresentados em porcentagem. Foi considerada reestenose significativa quando igual ou superior a 50%, sendo tratada conforme a indicação de cada caso naquele momento, e o paciente manteve o acompanhamento necessário no ambulatório.

4.2.4 Colheita do Material

Os voluntários da pesquisa foram submetidos a uma ficha de entrevista clínica e termo de consentimento livre esclarecido (Anexo A) previamente à coleta da amostra de sangue. Após o preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão, foram submetidos à coleta de sangue, através de veia periférica (10mL), que foi distribuído em alíquotas da marca BD Vacutainer®: 1- tubo contendo EDTA (fenotipagem linfocitária - hemograma); 2- tubo sem anticoagulante, obtenção de soro (citocinas e PCR). O sangue foi centrifugado a 1000xg, por quinze minutos, à temperatura ambiente, e o plasma/soro armazenado a -70°C até o momento das análises, após as quais foram descartados.

4.2.5 Análise laboratorial

4.2.5.1 Citocinas

As dosagens de citocinas foram determinadas utilizando-se métodos imunoenzimáticos padronizados conforme descrito por Dellalibera-Joviliano et al. (2003), com algumas modificações (Cunha et al., 1991; Cunha et al., 1992; Cunha et al., 1993). Os ensaios foram realizados em placas de poliestireno de 96 poços (Nunc). Todos os protocolos das citocinas mencionadas nos objetivos seguiram de forma similar aqueles observados nas quantificações de IL-1beta, utilizando-se anticorpos monoclonais específicos para as sensibilizações.

4.2.5.2 Dosagens séricas

4.2.5.2.1 IL-1beta

A dosagem de IL-1 β foi realizada utilizando-se como primeiro ligante o anticorpo monoclonal anti-IL-1 β humano (Pharmingen, EUA), sendo adicionados, a cada poço, 50 μ L de uma solução na concentração de 3 μ g/mL. As placas foram incubadas a 4° C durante 12 horas. Após a ligação do primeiro anticorpo, as placas foram novamente incubadas por 1 hora a temperatura ambiente, com solução bloqueadora, contendo albumina bovina a 1% (Merck, Alemanha). As placas foram então lavadas quatro vezes em tampão PBS-Tween. A seguir, foram adicionados 80 μ L da citocina padrão e das amostras de plasma dos pacientes e as placas incubadas a 4° C overnight. A citocina padrão, IL-1 β recombinante humano (Pharmingen, EUA), foi diluída em tampão bloqueador-Tween e utilizada numa concentração inicial de 2000 pg/mL. Foi, então, diluída logaritmicamente em base 2, até atingir 1,9 pg/mL e, no último poço da primeira linha, foi feita o blank, possibilitando-se, assim, a realização de uma curva padrão. As amostras de plasma analisadas foram tratadas antes do descongelamento com o coquetel inibidor de enzimas, com o intuito de inibir a degradação das citocinas durante o descongelamento. Após o descongelamento, 100 μ L do plasma foram adicionados aos poços e as placas incubadas novamente overnight. Na manhã seguinte, foi adicionado o segundo anticorpo anti-IL-1 β humano (Pharmingen, EUA) biotinilado, no volume de 100 μ L/poço de uma solução na concentração de 1 μ g/mL, sendo as placas incubadas por uma hora à temperatura ambiente. Foi, então, adicionada a solução contendo o conjugado avidina-peroxidase (SAV-HRP, Pharmigen), no volume de 100 μ L/poço e na diluição de 1/5000. A avidina se liga à biotina presente no anticorpo anticitocinabiotinilado. Após período de incubação de uma hora, foi adicionado o-fenildiaminodihidroclorido, OPD (Sigma, EUA), 100 μ L/poço de uma solução na concentração de 10 mg/mL, contendo H₂O₂. Esse substrato, ao sofrer a ação da enzima peroxidase, gera uma cor amarela. A reação foi bloqueada pela adição de uma solução de H₂SO₄ 1M, 100 μ L/poço, após ser observado nítido aparecimento da cor. A densidade óptica das placas foi determinada em espectrofotômetro a 490 nm, e a concentração de IL-1 nas amostras de plasma analisadas foi determinada a partir da curva padrão. Os resultados foram expressos em pg/mL pela comparação da densidade ótica (DO) obtida com as da curva padrão. Enfatiza-se que as dosagens das demais citocinas estudadas foi realizada utilizando-se protocolo semelhante ao acima descrito, exceto no que se refere à natureza dos anticorpos de captura, detecção e à citocina padrão.

As soluções utilizadas para as dosagens das diversas citocinas incluem: Coquetel inativador de enzimas: 1) 100 mM ácido amino capróico (13,1 g); 2) 10 mM Na₂ EDTA (3,72 g); 3) 5 mM benzamidina HCl-H₂O (0,78g); 4) 0,2 mM fenilmetilsulforilfluoride (PMSF)

(0.035 g). Foi dissolvido (1) ao (3) em 99 mL de H₂O destilada. Acrescentou-se o PMSF, previamente dissolvido em 1 mL de isopropanol, no momento de utilização desse coquetel, pois ele perde rapidamente sua atividade (cerca de 100 min. a partir da diluição). Solução de ligação: 0,1 M Na₂HPO₄, para ajustar o pH para 9,0 com HCl (utilizada para diluir o anticorpo de captura).

4.2.5.2.2 Proteína C reativa (PCR)

Atualmente, existem diferentes métodos biológicos de medição para PCR. Os métodos mais conhecidos são: o qualitativo de aglutinação em látex e o quantitativo, como turbidimetria ou nefelometria. Em ambos os métodos, o princípio da técnica envolve a utilização de partículas de látex poliestireno revestido com anticorpos anti-PCR, e a aglutinação entre estas partículas é provocada pela interação da PCR presente na amostra com os anticorpos anti-PCR sensibilizados nas partículas de látex. O nível de aglutinação, que pode ser medido por turbidimetria, é diretamente proporcional à quantidade de proteína C reativa do soro analisado.

A turbidimetria é um método que se baseia na detecção óptica de soluções coloidais ou de partículas muito pequenas suspensas em um líquido. Esse método utiliza os mesmos princípios aplicados na espectrofotometria clássica e, por isso, pode ser adaptado em qualquer equipamento de bioquímica automatizado. Dessa forma, é possível adicionar aos parâmetros bioquímicos de rotina, como glicose e colesterol, dosagens de proteínas específicas como a PCR. Essa pode ser considerada uma grande vantagem da turbidimetria em relação a nefelometria, visto que a nefelometria requer um equipamento específico, e nem sempre este se encontra disponível em laboratórios clínicos, o que justifica a escolha do método turbidimétrico em nosso estudo.

4.2.5.2.3 Hemograma

Foi utilizado o equipamento Horiba Diagnostics ABX pentra DX 120. O princípio corresponde à contagem automática de células em equipamento que utiliza um sistema sequencial hidrodinâmico e combina as metodologias de impedância, citometria de fluxo e citotóxica.

4.2.5.3 Índice tornozelo-braquial (ITB)

O ITB é a relação entre a pressão arterial sistólica (máxima) dos tornozelos (direito e esquerdo) e a pressão arterial sistólica (máxima) do braço. Com o paciente em repouso, é verificada a pressão arterial sistólica (máxima) nos braços direito e esquerdo. Toma-se como referência o maior valor verificado (do braço direito ou esquerdo). Verifica-se a pressão arterial sistólica (máxima) dos membros inferiores direito e esquerdo, em nível do tornozelo (tibial posterior / tibial anterior considerando-se o maior entre os dois). A verificação pressórica é mais fácil e efetiva utilizando-se um Doppler vascular portátil.

$$\text{I.T.B Direito ou Esquerdo} = \frac{\text{pressão sistólica (máxima) dos tornozelos direito e esquerdo}}{\text{pressão sistólica(máxima) do braço}}$$

ANÁLISE ESTATÍSTICA

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram consideradas as médias e o desvio padrão das medidas obtidas no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. A diferença entre os três tempos foi avaliada pelo teste de Friedman. Para avaliar a diferença entre dois tempos, utilizou-se o teste-t para amostras pareadas. A diferença entre os grupos (sem reestenose e reestenose) foi avaliada pelo teste de Mann-Whitney. A frequência das variáveis dos grupos, sem reestenose e com reestenose, foi obtida e a diferença foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$. A análise estatística dos dados foi realizada utilizando-se o software Statistical Package for the Social Sciences, versão 20 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da população

6.1.1 Dados clínicos

Inicialmente, foram recrutados 38 pacientes para o estudo. Destes, nove foram excluídos pelos motivos expostos na seção 4.2 (trombose intraoperatória com necessidade de trombólise, presença de *stent* prévio, perda de seguimento e óbito). Concluíram o período de seis meses de seguimento 29 pacientes. Dois pacientes se apresentaram com trombose, resultando em uma taxa de perviabilidade de 93,10%. Esses pacientes foram excluídos devido ao objetivo do trabalho, que se foca no processo reestenótico (Figura 1).

Figura 1 – Organograma ilustrando o fluxo de pacientes no estudo

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Dentre os 27 pacientes que não apresentaram trombose ou foram excluídos previamente, 23 não apresentaram reestenose (85,2%) e quatro casos evoluíram com reestenose (14,8%, sendo essa a incidência de reestenose do estudo nos pacientes com seguimento de seis meses sem oclusão). Os *stents* utilizados foram únicos, e não ocorreram fraturas estruturais durante o tempo de seguimento (Figura 2).

Figura 2 – Organograma ilustrando a distribuição dos pacientes por grupo experimental

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

A Figura 3 demonstra um exemplo do grupo sem reestenose. As imagens sequenciais mostram oclusão arterial no segmento fêmoro-poplíteo (canal de Hunter) à direita, o sucesso imediato do procedimento e a ausência de reestenose significativa em seis meses.

Figura 3 – Imagens arteriográficas de segmento fêmoro-poplíteo do membro inferior direito (paciente #19) **A**, angiografia pré ATP/*stent* mostrando oclusão segmentar da artéria femoral distal. **B**, angiografia pós ATP/*stent* imediata mostrando sucesso terapêutico sem estenose residual. **C**, angiografia controle de seis meses sem evidências de reestenose intra-*stent* igual ou maior que 50%.

A Figura 4 ilustra o grupo reestenose. As imagens sequenciais mostram suboclusão arterial no segmento fêmoro-poplíteo (canal de Hunter) à direita, o sucesso imediato do procedimento e a presença de reestenose provavelmente secundária à hiperplasia miointimal ao final de seis meses de tratamento.

Figura 4 – Imagens arteriográficas de segmento fêmoro-poplíteo em membro inferior direito (paciente #4) **A**, arteriografia pré-procedimento mostrando falha de enchimento em segmento de artéria femoral direita, terço médio de coxa, compatível com suboclusão segmentar do vaso. **B**, angiografia pós ATP/*stent* imediata mostrando bom resultado sem sinais de complicações. **C**, angiografia controle de seis meses mostrando imagem de contrastação filiforme na borda superior do *stent* compatível com reestenose maior que 90%.

Separados os dois grupos, sem reestenose e reestenose, seguiu-se a análise quanto a suas características demográficas, fatores de risco cardiovascular e medicação em uso, apresentados na Tabela 1 abaixo. A média de idade dos pacientes do grupo sem reestenose foi de 68,6 anos e do grupo com reestenose 52,7 anos ($p < 0,05$), sendo a maioria do sexo masculino nos dois grupos. Os fatores de risco: hipertensão, diabetes melitus, dislipidemia e tabagismo, tanto no grupo sem reestenose quanto no grupo com reestenose, foram semelhantes ($p > 0,05$).

Também foi analisado o tipo de isquemia de membros inferiores, com respeito à presença de isquemia crítica (dor em repouso e lesão trófica) ou não, sendo essa incidência similar nos dois grupos. Os principais grupos de anti-hipertensivos utilizados foram descritos: inibidor da ECA, bloqueador do receptor de angiotensina, beta-bloqueador e diurético, sem diferença estatística entre os grupos; além do uso de estatina e insulina.

Tabela 1 – Dados clínicos dos pacientes “sem reestenose” e “reestenose”

		Total	Sem reestenose	reestenose	p
			$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
Idade		27	68,6 $\pm$ 8,6	52,7 $\pm$ 13,9	0,014*
			N (%)	N (%)	
Sexo	Masculino	19	16 (59)	3 (11)	0,826**
	Feminino	8	7 (26)	1 (4)	
Hipertensão	Presença	20	17 (63)	3 (11)	0,963**
	Ausência	7	6 (22)	1 (4)	
Diabetes	Presença	11	8 (30)	3 (11)	0,131**
	Ausência	16	15 (55)	1 (4)	
Dislipidemia	Presença	6	4 (15)	2 (7,5)	0,148**
	Ausência	21	19 (70)	2 (7,5)	
Tabagismo	Presença	19	17 (63)	2 (7,5)	0,334**
	Ausência	8	6 (22)	2 (7,5)	
Isquemia crítica	Presença	16	14 (52)	2 (7,5)	0,683**
	Ausência	11	9 (33)	2 (7,5)	
Inibidor da ECA	Presença	13	11 (41)	2 (7,5)	0,936**
	Ausência	14	12 (44)	2 (7,5)	
BRA	Presença	3	3 (11)	0	0,444**
	Ausência	24	20 (74)	4 (15)	
Beta-bloqueador	Presença	5	4 (15)	1 (4)	0,718**
	Ausência	22	19 (70)	3 (11)	
Diurético	Presença	9	8 (30)	1 (4)	0,702**
	Ausência	18	15 (55)	3 (11)	
Estatina	Presença	8	8 (30)	0	0,160**
	Ausência	19	15 (55)	4 (15)	
Insulina	Presença	5	3 (11)	2 (7,5)	0,079**
	Ausência	22	20 (74)	2 (7,5)	

$\bar{X}$: média. S: desvio padrão. * Teste de Mann-Whitney. **Teste do Qui-quadrado.

Diferença significativa se $p < 0,05$. Fonte: elaborado pelo autor (2016).

6.1.2 Evolução clínica

Os pacientes que evoluíram com reestenose apresentaram manutenção das queixas de claudicação e/ou dor em repouso e/ou não cicatrização das lesões tróficas, além da queda no ITB. Foi realizada nova angioplastia com balão em dois pacientes. Em dois outros, fez-se necessário o implante de novo *stent* devido à imagem de dissecção. Os dois pacientes que se

apresentaram com trombose do *stent* pós seis meses do procedimento estavam assintomáticos, e optou-se por manter tratamento clínico (uma mulher de 74 anos, TASC C; um homem de 44 anos, TASC A). Todos os pacientes mantiveram o acompanhamento ambulatorial após o término do estudo.

A Tabela 2 detalha todos os pacientes incluídos no estudo, variáveis demográficas, classificação clínica de Rutherford, classificação radiológica segundo TASC II, desfecho (reestenose $\geq 50\%$) e os ITB pré-procedimento, 24 horas e seis meses pós-procedimento. Os pacientes foram numerados de acordo com suas designações durante o estudo, sendo que não apresentam sequência numérica completa.

Tabela 2 – Pacientes do estudo (n = 27) com descrição de suas variáveis demográficas de sexo e idade, classificação da isquemia de membros inferiores, classificação do TASC, desfecho clínico/radiológico e ITB (reestenose significativa $\geq 50\%$)

Nº do Paciente estudo	Idade	Sexo	Classificação de Rutherford (Categoria)	TASCII	Desfecho	ITB Pré	ITB Pós 24h	ITB Pós 6m
1	66	M	5	A	-----	0,6	0,85	0,85
3	62	M	5	A	REESTENOSE	>2*	>2	>2
4	32	M	5	A	REESTENOSE	0,46	0,83	0,48
7	59	M	3	C	-----	0,66	0,9	0,92
8	63	M	5	C	-----	0,45	0,87	1,0
9	70	M	3	B	-----	0,64	0,91	0,9
11	70	M	4	C	-----	0,4	1,1	1,0
12	61	F	3	C	-----	0,6	1,0	1,0
13	65	M	5	B	-----	0,5	0,75	0,74
16	74	M	3	C	-----	0,64	1,1	1,0
17	77	M	3	B	-----	0,47	1,12	1,0
18	78	M	4	C	-----	0,38	1,0	1,0
19	82	F	3	B	-----	0,6	0,95	0,85
20	81	M	5	C	-----	0,65	1,0	0,85
21	60	M	3	A	REESTENOSE	0,57	1,0	0,62
22	57	F	3	C	REESTENOSE	0,48	0,8	0,5
23	80	F	4	C	-----	0,65	0,94	1,0
25	67	M	5	C	-----	0,6	0,83	0,8
27	84	F	5	A	-----	0,85*	0,86	>1,5
29	52	F	3	C	-----	0,64	1,09	0,9
30	64	M	3	C	-----	0,61	1,0	1,0
32	62	M	5	A	-----	0,7	0,96	0,9
34	64	M	5	B	-----	0,5	0,84	0,8
35	71	M	5	B	-----	0,6	0,92	0,94
36	69	F	5	B	-----	>1*	>1,5	>1,5
37	60	F	3	B	-----	0,55	1,0	1,02
38	59	M	5	B	-----	0,32	0,9	0,92

* Falso índice – excluído para análise estatística

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

A Tabela 3 agrupa os pacientes em relação ao tipo de isquemia, de acordo com a classificação de Rutherford e a classificação TASC II.

Tabela 3 – Classificação e agrupamento de acordo com o tipo de isquemia e com base na classificação de Rutherford e TASC II nos grupos de pacientes sem e com reestenose

	Total	Sem reestenose	Reestenose	<i>p</i> *
Categoria de Rutherford				
3	11	9	2	0,732
4	3	3	0	
5	13	11	2	
Classificação TASCII				
A	6	3	3	0,020
B	9	9	0	
C	12	11	1	

*Teste do Qui-quadrado. Diferença significativa se $p < 0,05$.

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Como pode ser visto na Figura 5 abaixo, o perfil isquêmico dos pacientes, de acordo com a classificação de Rutherford, não mostrou diferença estatística significativa entre os grupos. Já quando analisadas as ocorrências de reestenose nas diferentes classificações do TASC II, houve uma maior prevalência na classificação A (Figura 6).

Figura 5 – Distribuição total e dos grupos quanto à Classificação Rutherford

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 6 – Distribuição total e dos grupos quanto à Classificação TASC II

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

O comportamento foi semelhante entre os grupos sem e com reestenose independentemente do tipo de lesão inicial, número de artérias distais pervias e o comprimento do *stent* (Tabela 4; Figuras 7, 8 e 9).

Tabela 4 – Relação entre o tipo de lesão inicial, número de artérias pervias em perna e o comprimento do *stent* utilizado nos grupos de pacientes sem e com reestenose

	Total	Sem reestenose	Reestenose	<i>p</i> *
Tipo de lesão inicial				
Estenose	3	3	0	0,444
Oclusão	24	20	4	
RunOff				
2 artérias	17	13	4	0,097
3 artérias	10	10	0	
Comprimento Stent				
5 cm	5	4	1	0,305
10 cm	13	10	3	
15 cm	9	9	0	

*Teste do Qui-quadrado. Diferença significativa se $p < 0,05$.

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 7 – Distribuição total e dos grupos quanto ao tipo de lesão inicial

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 8 – Distribuição total e dos grupos quanto ao número de artérias infrageniculares pérvias (RUN OFF)

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 9 – Distribuição total e dos grupos quanto ao comprimento do *stent*

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Os níveis médio de ITB aferidos no pré-operatório, pós-operatório imediato e em seis meses obtiveram variabilidade estatisticamente significativa entre si, com médias respectivas de 0,57; 0,94 e 0,81, confirmando o sucesso terapêutico imediato do tratamento (Tabela 5 e Figura 10).

Tabela 5 – Níveis de ITB obtidos pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico

Pré	Pós	6 meses	p^*
$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
$0,56 \pm 0,09^a$	$0,95 \pm 0,10^b$	$0,89 \pm 0,14^c$	0,000

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Friedman. Letras iguais nas linhas indicam diferença não significativa ($p > 0,05$) e letras diferentes nas linhas indicam diferença significativa ($p < 0,05$).

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 10 – Níveis médios de ITB obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

6.2 Dosagens séricas

As médias dos níveis das interleucinas IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 e TGF- β foram estatisticamente diferentes em todos os tempos do estudo. Apenas a IL-8 não apresentou essa variação entre os dois primeiros momentos, sendo estes estatisticamente diferentes no terceiro (Tabela 6 e Figura 11).

Tabela 6 – Níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 e TGF- β pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico (em pg/ml)

	Pré	Pós	6 meses	<i>p</i>*
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
IL-1β	455,2 $\pm$ 60,3 ^a	404,4 $\pm$ 44,8 ^b	359,3 $\pm$ 48,1 ^c	0,000
IL-6	1.615,8 $\pm$ 315,1 ^a	1.378,5 $\pm$ 286,1 ^b	752,1 $\pm$ 114,9 ^c	0,000
IL-8	330,4 $\pm$ 64,8 ^a	299,3 $\pm$ 80,4 ^a	150,6 $\pm$ 23,4 ^b	0,000
TNF-α	149,3 $\pm$ 23,3 ^a	124,8 $\pm$ 13,6 ^b	44,6 $\pm$ 9,9 ^c	0,000
IL-10	57,7 $\pm$ 15,3 ^a	65,6 $\pm$ 13,1 ^b	120,6 $\pm$ 16,0 ^c	0,000
TGF-β	51,4 $\pm$ 17,0 ^a	58,9 $\pm$ 17,4 ^b	74,6 $\pm$ 11,8 ^c	0,000

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Friedman. Letras iguais nas linhas indicam diferença não significativa ($p > 0,05$) e letras diferentes nas linhas indicam diferença significativa ($p < 0,05$).

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 11 – Níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 e TGF- β pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Não foram identificadas variações de PCR relevantes entre o pré e o pós-procedimento, contudo, ao final de 6 meses foi encontrada uma diminuição relevante estatisticamente. (Tabela 7 e Figura 12).

Tabela 7 – Níveis de PCR obtidos pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico

Pré	Pós	6 meses	p^*
$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
$3,7 \pm 5,8^a$	$3,8 \pm 5,2^a$	$0,9 \pm 1,3^b$	0,007

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Friedman. Letras iguais nas linhas indicam diferença não significativa ($p > 0,05$) e letras diferentes nas linhas indicam diferença significativa ($p < 0,05$). (em mg/dl)

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 12 – Níveis médios de PCR obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Diferentemente da PCR, os níveis de colesterol não apresentaram variabilidade ao longo dos seis meses do estudo (Tabela 8 e Figura 13).

Tabela 8 – Níveis de colesterol obtidos pré e seis meses após procedimento cirúrgico

Pré	6 meses	<i>p</i> *
$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
162,8 ± 42,0	173,7 ± 41,3	0,178

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste-t para amostras pareadas.

Diferença significativa se $p < 0,05$. (em mg/dl)

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 13 - Níveis médios de colesterol obtidos no pré e seis meses após procedimento cirúrgico

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Já a leucometria mostrou um incremento no pós-operatório imediato, porém não sustentado na aferição de seis meses (Tabela 9 e Figura 14).

Tabela 9 – Níveis de leucócitos obtidos pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico

Pré	Pós	6 meses	<i>p</i> *
$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
8.900,0 $\pm$ 2.516,9 ^a	10.420 $\pm$ 3.090,3 ^b	8.175 $\pm$ 3.557,3 ^a	0,001

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Friedman. Letras iguais nas linhas indicam diferença não significativa ($p > 0,05$) e letras diferentes nas linhas indicam diferença significativa ($p < 0,05$). (em N° de Leucócitos / mm^3)

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 14 – Níveis médios de leucócitos obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

6.3 Análise estatística entre os grupos

Iniciando as análises dos diferentes subgrupos e parâmetros, no que diz respeito ao ITB, a Tabela 7 e a Figura 6 mostram que não há diferença entre os subgrupos no pré- operatório e nas 24h. Nos seis meses, foi identificada diferença entre o grupo sem reestenose e o reestenose sendo que neste último houve queda de seus valores (Tabela 10 e Figura 15).

Tabela 10 – Níveis de ITB pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos subgrupos sem estenose, trombose e reestenose

	Sem estenose	Reestenose	<i>p</i> *
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
ITB pré	0,57 $\pm$ 0,09	0,50 $\pm$ 0,06	0,142
ITB pós	0,96 $\pm$ 0,10	0,88 $\pm$ 0,11	0,197
ITB 6 meses	0,92 $\pm$ 0,09	0,63 $\pm$ 0,16	0,009

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Mann-Whitney.

Diferença significativa se $p < 0,05$. Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 15 – Níveis médios de ITB obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Os níveis de leucometria, colesterolemia e dosagem de PRC não demonstraram diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos nos distintos tempos (Tabelas 11, 12, 13 e Figuras 16, 17, 18).

Tabela 11 – Níveis de leucócitos pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos subgrupos sem estenose, trombose e reestenose

	Sem estenose	Reestenose	<i>p</i> *
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
Leucócitos pré	9.110 $\pm$ 2.715	9.567 $\pm$ 2.369	0,715
Leucócitos pós	10.384 $\pm$ 2.850	9.625 $\pm$ 3.547	0,903
Leucócitos 6 meses	7.935 $\pm$ 3.423	9.075 $\pm$ 1.976	0,152

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Mann-Whitney.
Diferença significativa se $p < 0,05$. (em N° de Leucócitos / mm^3)

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 16 – Níveis médios de leucócitos obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Tabela 12 – Níveis de colesterol pré e seis meses após procedimento cirúrgico nos subgrupos sem estenose, trombose e reestenose

	Sem estenose	Reestenose	<i>p</i> *
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
Colesterol pré	160,2 $\pm$ 43,2	189 $\pm$ 1,4	0,253
Colesterol 6 meses	169,0 $\pm$ 43,0	155,8 $\pm$ 56,8	0,696

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Mann-Whitney.
Diferença significativa se $p < 0,05$. (em mg/dl)

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 17 – Níveis médios de colesterol obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Tabela 13 – Níveis de PCR pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos subgrupos sem estenose, trombose e reestenose

	Sem estenose	Reestenose	<i>p</i> *
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
PCR pré	3,7 $\pm$ 5,8	2,1 $\pm$ 2,5	0,969
PCR pós	4,2 $\pm$ 5,4	0,9 $\pm$ 0,7	0,366
PCR 6 meses	1,10 $\pm$ 1,91	0,9 $\pm$ 0,8	0,733

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Mann-Whitney.
Diferença significativa se $p < 0,05$. (em mg/dl)

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 18 – Níveis médios de PCR obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Quando analisados os grupos do ponto de vista dos marcadores inflamatórios, também não houve diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos sem reestenose e reestenose

para todas as citocinas estudadas (Tabelas 14 e Figuras 19, 20, 21, 22, 23, 24).

Tabela 14 – Níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 e TGF- β pré, pós (24h) e seis meses após procedimento cirúrgico nos grupos sem estenose e reestenose (em pg/ml)

		Sem estenose	Reestenose	<i>p</i> *
		$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
IL-1β	Pré	463,1 $\pm$ 57,4	409,8 $\pm$ 64,0	0,115
	Pós	408,7 $\pm$ 42,9	380,0 $\pm$ 54,8	0,235
	6 meses	363, 5 $\pm$ 49,1	335,0 $\pm$ 38,7	0,180
IL-6	Pré	1.575,8 $\pm$ 290,1	1.846 $\pm$ 400,3	0,216
	Pós	1.346,5 $\pm$ 267,4	1.562,5 $\pm$ 363,7	0,091
	6 meses	761,0 $\pm$ 116,6	701,0 $\pm$ 102,8	0,305
IL-8	Pré	335,2 $\pm$ 68,1	302,8 $\pm$ 34,5	0,412
	Pós	301,6 $\pm$ 74,1	286,0 $\pm$ 124,5	0,918
	6 meses	150,4 $\pm$ 25,1	152,3 $\pm$ 10,3	0,891
TNF-α	Pré	148,2 $\pm$ 24,7	155,8 $\pm$ 13,8	0,537
	Pós	123,7 $\pm$ 14,2	131,3 $\pm$ 8,5	0,251
	6 meses	45,3 $\pm$ 9,9	40,5 $\pm$ 10,1	0,607
IL-10	Pré	57,3 $\pm$ 16,1	60,0 $\pm$ 10,9	0,656
	Pós	65,5 $\pm$ 13,3	66,3 $\pm$ 13,8	0,945
	6 meses	119,4 $\pm$ 16,0	127,5 $\pm$ 16,6	0,321
TGF-β	Pré	51,4 $\pm$ 16,6	51,5 $\pm$ 22,1	1,000
	Pós	60,0 $\pm$ 17,1	52,5 $\pm$ 20,6	0,556
	6 meses	75,1 $\pm$ 11,7	72,0 $\pm$ 13,3	0,535

$\bar{X}$ média. S: desvio padrão. *Teste de Mann-Whitney.
Diferença significativa se $p < 0,05$. (em pg/dl)
Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 19 – Níveis médios de IL-1 β obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 20 – Níveis médios de IL-6 obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 21 – Níveis médios de IL-8 obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 22 – Níveis médios de TNF- α obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 23 – Níveis médios de IL-10 obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

Figura 24 – Níveis médios de TGF- β obtidos no pré, pós e seis meses após procedimento cirúrgico nos pacientes sem estenose e reestenose

Fonte: elaborado pelo autor (2016).

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

As opções diagnósticas e terapêuticas para a doença arterial obstrutiva periférica (DAP) de artérias dos membros inferiores mudaram substancialmente durante as últimas décadas. Métodos de tratamento minimamente invasivos, tais como a ATP com colocação de *stents*, têm, em muitos casos, substituído a cirurgia vascular aberta como as pontes e endarterectomias. No entanto, a ATP provoca uma lesão na parede do vaso, seguida por um processo de cicatrização que pode culminar com a denominada hiperplasia intimal, resultando em reestenose. Até agora, a reestenose precoce associada à extensão das lesões e as características das forças locais permanecem como as maiores causas limitadoras da expansão da utilidade clínica da ATP no segmento fêmoro-poplíteo (DIAMANTOPOULOS; KATSANOS, 2014).

Esta pesquisa clínica teve como inspiração estudar parte do processo inflamatório subjacente à ATP com colocação de *stent* recoberto no território vascular FP mediante a avaliação citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β . Essas citocinas apresentam diversos e complexos papéis em inúmeras condições fisiopatológicas de diversas doenças, porém poucos estudos os relacionam à reestenose intra-*stent* no território arterial periférico com diferenciação quanto ao tipo de *stent* utilizado. A compreensão do processo fisiopatológico da reestenose através do estudo dos diferentes sistemas que influenciam a atividade inflamatória pode contribuir significativamente para a busca de alternativas terapêuticas.

Comparando-se as características clínicas entre os subgrupos do estudo, observa-se que a idade média do grupo com reestenose é significativamente menor que a do subgrupo sem reestenose. Esse fato pode se justificar pela presença de um paciente jovem (32 anos) no grupo com reestenose, que apresentava diabetes melito tipo 1 e doença aterosclerótica precoce e agressiva, manifestando-se, além da DAP, com retinopatia diabética e neuropatia periférica graves. Entretanto, esse paciente não apresentava provas de atividades inflamatórias diferentes dos demais pacientes, o que justificou sua permanência no grupo estudado.

Em relação às demais características clínicas e demográficas, não foram constatadas diferenças significativas. Houve predominância do sexo masculino nos dois subgrupos, como já seria esperado, uma vez que a DAP tem prevalência maior nesse gênero. Diabetes melito e dislipidemia foram mais prevalentes no subgrupo com reestenose, todavia sem diferença significativa. Não foram constatadas diferenças entre os demais fatores de risco cardiovascular ou em relação ao uso das medicações.

Não foram observadas diferenças relevantes entre os grupos quanto aos antecedentes patológicos e medicações em uso. Porém, um olhar crítico, mostra uma maior prevalência de pacientes em uso de insulina no grupo dos pacientes com reestenose (50%) com um P de 0,079, o qual talvez pudesse alcançar um valor menor que 0,05 se o grupo amostral fosse maior, haja vista o pior desempenho da angioplastia em pacientes diabéticos insulino- dependentes (EHRINATAL, 2014).

Os grupos foram homogêneos em relação às características das lesões tratadas: tamanho do *stent* utilizado, presença de oclusão ou estenose e quanto ao número de artérias pérvias distais em perna. Não houve diferenças entre os grupos em relação à classificação clínica de Rutherford (presença ou não de isquemia crítica). Interessantemente, a despeito da classificação do TASC II “A” ser a melhor elegível ao procedimento endovascular (TASC II 2007), houve mais pacientes com reestenose nessa classificação em detrimento aos classificados como “B” e “C”, mostrando que o sucesso do procedimento vai muito além da facilidade/dificuldade técnica proporcionada pelo tipo de lesão inicial. Tal dado também poderia ser argumentado se correlacionado ao fato relativo aos pacientes insulino- dependentes.

Em geral, nota-se a presença de isquemia crítica do membro afetado em mais da metade dos pacientes, como seria o esperado nos pacientes que necessitam de intervenção cirúrgica ou endovascular.

Observa-se, como seria o esperado na falha terapêutica, redução significativa no ITB em seis meses no grupo com reestenose.

O papel das endopróteses (*stents* revestidos) no tratamento da doença oclusiva de artéria femoral superficial permanece em debate. Vários estudos têm mostrado resultado satisfatório após o emprego de *stents* revestidos no segmento FP, com índices conhecidos de reestenoses menores quando comparados com *stents* de nitinol não recobertos (JAHNKE et al., 2003; SAXON et al., 2003; SAXON et al., 2008). De fato, estudo realizado por Araújo et al. (2015) encontrou taxa de reestenose precoce para esse mesmo segmento arterial, de 38,5%, com o uso de *stent* de nitinol, superior ao encontrado neste trabalho (14,8%).

Há estudos relatando taxas de reestenose que podem atingir até 60% no primeiro ano do procedimento, com *stents* não recobertos (SCHILLINGER et al., 2001). Desse modo, os *stents* recobertos podem aumentar os custos iniciais dos procedimentos de angioplastias periféricas, contudo a necessidade de um menor número de reintervenções, a fim de garantir melhor perviedade primária assistida devido a menores taxas de reestenose, associada a taxas

de complicações e dias de internação menores, faz do uso primário desses *stents* uma opção a ser considerada para casos selecionados.

A atividade inflamatória vascular antes da intervenção e a extensão da resposta inflamatória à angioplastia e colocação do *stent* parecem influenciar os resultados pós-angioplastia (JOHNSTON KW, 1992; BUFFON et al., 1999). Os pacientes incluídos neste estudo já apresentavam um processo inflamatório crônico caracterizado pela presença de um processo aterosclerótico intenso e enfatizado pelas comorbidades que intensificam esse processo inflamatório (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo, etc.). Fato este claramente evidenciado com a queda de todos os valores das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) e aumento das citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- β) seis meses após o implante dos *stents*.

Os efeitos deletérios das citocinas pró-inflamatórias, particularmente das interleucinas imunomodulatórias na fisiopatologia vascular e desenvolvimento desses processos inflamatórios, têm se tornado intenso material de estudo (CUNEO; AUTIERI, 2009). Evidências circunstanciais relacionam citocinas pro-inflamatórias como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) a esses processos (WARNER; LIBBY, 1989; CLAUSEL et al., 1995). Particularmente, o TNF- α induz um aumento substancial na expressão da molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) por células musculares lisas humanas *in vitro* (LIBBY, 1997; COUFFINHAL et al., 1993), bem como seus níveis elevados têm sido localizados em áreas de injúria arterial (COUFFINHAL et al., 1993; JOVINGE et al., 1997; TANAKA, 1996) e em artérias com intensa atividade aterosclerótica (RUS; NICULESCO; VLAICU, 1991). A interleucina 6 (IL-6) representa um elemento-chave na cascata inflamatória vascular após angioplastia com balão, estando diretamente envolvida na regulação da resposta de fase aguda. O polimorfismo funcional no promotor do gene da IL-6 foi demonstrado como modulador da expressão da citocina na resposta à injúria vascular (BRULL et al., 2001). Assim, esse polimorfismo produtor de IL-6 estava associado ao risco de reestenose observada um ano após ATP do segmento fêmoro-poplíteo numa extensa série de pacientes (EXNER et al., 2004), indicando um potencial envolvimento de genes proinflamatórios no processo reestenótico. Foi observado que os níveis de IL-6, IL-8 e TNF- α apresentavam-se elevados 6 horas após *stent* coronariano (Caixeta AM 2007). Contudo, Caixeta et al não observaram nenhuma correlação entre a concentração sérica de IL-6 e reestenose após 6 meses, mas houve significativa elevação após 24h do implante do *stent*.

Em nosso estudo, a IL-6 apresentou uma tendência a ter valores séricos mais altos no grupo com reestenose no pós-operatório imediato, porém esse dado não foi estatisticamente relevante, talvez pela pequena amostra do estudo. Contudo, esse foi o marcador que mais se aproximou de apresentar uma diferença estatisticamente relevante, apresentando um *P* de 0.091. Esse dado indica a necessidade de um estudo maior, pois tende a corroborar o estudo de Palmar et al. (2009) no qual, comparando pacientes submetidos exclusivamente à angiografia com pacientes submetidos à ATP dos membros inferiores, observou-se que os níveis de IL-6 foram, uma hora após o procedimento, significativamente elevados nos pacientes submetidos à ATP, enquanto os níveis de IL-6 somente se mostraram estatisticamente elevados no grupo ATP no período de 24 horas pós procedimento quando comparado ao grupo angiografia.

Ao se considerar as concentrações das citocinas entre os pacientes que evoluíram com reestenose e sem reestenose no período de seis meses, não se observou correlação estatisticamente significativa das citocinas com o processo.

Nas últimas décadas, altos níveis de LDL colesterol e baixos níveis de HDL colesterol têm sido considerados como fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose e de eventos vasculares maiores (GRAHAM et al., 2007). Apenas poucos trabalhos têm demonstrado os efeitos das diferentes lipoproteínas no desenvolvimento de reestenose nos pacientes portadores de DAP após serem submetidos a tratamento endovascular, apesar da hipercolesterolemia ser o principal fator de risco para os pacientes portadores de lesões ateroscleróticas acima do joelho e abaixo da região inguinal (GARY et al., 2011). Porém em nosso estudo não foram constatadas diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos com e sem reestenose.

Níveis elevados de PCR indicam risco cardiovascular aumentado em indivíduos saudáveis, bem como em pacientes sintomáticos com doença aterosclerótica (SCHILLINGER; MINAR, 2005). O estudo dos níveis séricos de PCR podem indicar a intensidade do processo inflamatório da doença e, conseqüentemente, o grau de sua atividade. Seus valores elevados no pré-procedimento podem representar uma maior atividade da doença e, assim, uma maior susceptibilidade ao remodelamento vascular hipertrófico e formação excessiva da neointima após lesão da média e da íntima.

Schillinger et al. (2005) observaram que níveis séricos elevados de PCR no pré-procedimento e sua manutenção durante os primeiros dias após a angioplastia estavam associados a reestenose após angioplastia do segmento fêmoro-poplíteo (SCHILLINGER et

al. 2005). Os níveis de PCR pré-procedimento têm sido reportados como um fator de risco independente para reestenose após angioplastia coronariana e periférica (JOVILIANO et al. 2011).

Neste estudo, porém, não foram identificadas diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos, sendo que os valores do grupo sem reestenose apresentaram uma tendência de maior alta no pós-operatório imediato. Vale ressaltar ainda que os níveis séricos da PCR apenas sofreram normalização nas dosagens de 6 meses. Os valores elevados nos dois primeiros tempos do estudo dão suporte o caráter inflamatório da doença aterosclerótica isquêmica. Deve-se salientar que os pacientes com reestenose não apresentavam quadro de isquemia crítica o que justificaria a não elevação dos níveis de PCR naquele momento.

A avaliação clínica complementar dada pelo índice tornozelo-braquial demonstrou uma real efetividade do procedimento da angioplastia com *stent* revestido. O ITB nos pacientes submetidos à ATP + *stent* apresentou aumento estatisticamente significativo no tempo 24 horas em relação ao pré-tratamento. No tempo seis meses, o ITB se manteve maior que no pré-procedimento, entretanto foi observada queda do seu valor em relação ao tempo 24 horas. Esses dados reforçam a importância desse método como preditor de alterações precoces do fluxo sanguíneo para as extremidades, além do seu papel conhecido de preditor independente de eventos cardiovasculares para outros territórios. Esse método de diagnóstico apresenta sensibilidade de 95% e especificidade de 100% na detecção precoce de afecções cardiovasculares geradoras de comprometimento no fluxo sanguíneo, principalmente em indivíduos com alto risco cardiovascular. Pacientes com valores alterados de ITB deverão ser submetidos a posterior avaliação diagnóstica para doença arterial carotídea e periférica. A relação entre o ITB e a doença aterosclerótica carotídea pode ser explicada pela rigidez arterial, decorrente da idade avançada, tabagismo e formação de placas ateroscleróticas na íntima-média e pela medida da velocidade de onda de pulso carotídea-femoral, que se apresenta aumentada devido à alteração na capacidade de contração e ao relaxamento do vaso arterial (FREITAS et al., 2008).

Por fim, em relação à concentração de leucócitos, houve um aumento estatisticamente relevante nas primeiras 24 horas como era de se esperar, provavelmente devido à resposta inflamatória ao trauma. Porém, não constatamos diferenças entre os subgrupos. Dado também observado por Ziakas et al. (2009), ao estudar a relação entre a contagem de glóbulos brancos e reestenose em pacientes submetidos ao implante de *stent* coronariano.

O presente estudo demonstrou a repercussão do trauma da angioplastia no território fêmoro-poplíteo com *stents* revestidos em PTFE através da dosagem de diversos possíveis

marcadores, mas não conseguiu correlacionar de forma evidente um possível marcador com o processo de reestenose precoce. O número limitado de pacientes e a complexidade inerente do processo inflamatório justificam o planejamento de novos estudos para aprofundar os dados a respeito dessa importante condição clínica.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

8.1 Conclusão geral

O presente estudo demonstrou o perfil inflamatório de pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea periférica com *stents* de nitinol revestidos de politetrafluoretileno através das citocinas séricas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF- β com significativo decaimento das citocinas pró-inflamatórias e aumento das anti-inflamatórias ao longo do estudo mostrando uma maior atividade inflamatória nos pacientes em vigência do quadro isquêmico.

8.2 Conclusões específicas

- O índice tornozelo-braquial mostrou adequada correlação clínica com a evolução dos pacientes e com a incidência de reestenose em pacientes tratados com ATP com colocação de *stent* revestido de PTFE (Viahan® W. L. Gore), sendo que durante o período inicial de seis meses foi de 14,8%;
- Não houve correlação entre as concentrações plasmáticas de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β no pré e pós-operatório com o processo de reestenose;
- Não houve correlação entre a proteína C reativa e a leucometria como componentes do processo inflamatório com a reestenose precoce;
- Não houve correlação do colesterol total sérico com o processo de reestenose precoce intra- *stent*.

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

ABUL-KHOUDOU, O. Diagnosis and risk assessment of lower extremity peripheral arterial disease. **J Endovasc Ther**, v. 13, Suppl 2, II10-8, Feb. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472008>>.

ADAR, R.; CRITCHFIELD, G. C.; EDDY, D. M. A confidence profile analysis of the results of femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of lower-extremity ischemia. **Journal of Vascular Surgery**, v. 10, n. 1, p. 57-67, 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2526233>>.

AHMADI, R. et al. Carotid artery stenting: effect of learning curve and intermediate-term morphological outcome. **Journal Endovascular Therapy**, v. 8, n. 6, p. 539-46, Dec. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11797965>>.

AHN, S. Y. et al. Tumor necrosis factor-alpha induces fractalkine expression preferentially in arterial endothelial cells and mithramycin A suppresses TNF-alpha-induced fractalkine expression. **The American Journal of Pathology**, v. 164, n. 5, p. 1663-1672, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111313>>.

ALEXANDER, W. S.; HILTON, D. J. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. **Annual Review Immunology**, v. 22, p. 503-29, 2009. Review. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15032587>>.

ARAÚJO, P. V. et al. Interleukins and inflammatory markers in in-stent restenosis after femoral percutaneous transluminal angioplasty. **Annals of Vascular Surgery**, v. 29, n. 4, p. 731-7, May 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25725274>>.

ATZENI, F.; SARZI-PUTTINI, P. Anti-cytokine antibodies for rheumatic diseases. **Current Opinion in Investigational Drugs**, v. 10, n. 11, p. 1204-11, Nov. 2009. Review. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19876788>>.

BELCH, J. J. et al. The white blood cell adhesion molecule E-selectin predicts restenosis in patients with intermittent claudication undergoing percutaneous transluminal angioplasty. **Circulation**, v. 95, n. 8, p. 2027-31, Apr. 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9133511>>.

BEVAN, R. D. Effect of sympatic denervation on smooth muscle cell proliferation in the growing rabbit ear artery. **Circ Res**, v. 37, n. 1, p. 14-19, 1975. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1149183>>.

BORING, L. et al. Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. **Nature**, v. 394, n. 6696, p. 894-897, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732872>>.

BOSCH, J. L.; HUNINK, M. G. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty ad stent placement for aortailiac occlusive disease. **Radiology**, v. 204, n. 1, p. 87-96, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205227>>.

BRITO, C. J. Hiperplasia Intimal. In:_____. **Cirurgia Vascular, Endovascular e Angiologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2008. cap. 10. p. 165-75.

BRULL, D. J. et al. 2001. Interleukin-6 gene -174G>C and -572G>C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 21, n. 9, p. 1457-63, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11557672>>.

BUFFON, A. et al. Preprocedural serum levels of creactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. **J Am Coll Cardiol**, v. 34, n. 5, p. 1512-21, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10551701>>.

CAIXETA, A. M. et al. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. **Catheterization Cardiovascular Interventions**, v. 69, n. 4, p. 500-7, Mar. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285569>>.

CASTANEDA-ZUNIGA, W. R. et al. The mechanism of balloon angioplasty. **Radiology**, v. 135, n. 3, p. 565-71, June 1980. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7384437>>.

CASTRO, J. R.; PEREIRA, A. H.; PASA, M. B. Morphometric Analysis of the Intimal Reaction after Stent Implantation in iliac arteries submitted to angioplasty in pigs. **Acta Cir Bras**, v. 21, n. 3, p. 139-142, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502006000300004>.

CAVAILLON, J. M. Molecular mediators: Cytokines. In: MEYERS, R. A. (Org.). **Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine**. 2nd ed. Alemanha: Wiley-VCH Verlag, 2005, v. 8, p. 431-460. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600906.mcb.200400134/full>>.

CEJNA, M. et al. PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. **J Vasc Interv Radiol**, v. 12, n. 1, p. 23-31, Jan. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11200349>>.

CHAN, Y. C.; CHENG, S. W. Drug-eluting stents and balloons in peripheral arterial disease: evidence so far. **International Journal of Clinical Practice**, v. 65, n. 6, p. 664-8, June 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21564438>>.

CHEN, W. et al. Perivascular gene transfer of dominant-negative N19RhoA attenuates neointimal formation via inhibition of TGF-beta1-Smad2 signaling in rats after carotid artery balloon injury. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 389, n. 2, p. 217-23, nov. 2009. Epub, 23 Aug. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706289>>.

CIPOLLONE, F. et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. **Circulation**, v. 104, n. 8, p. 921-7, Aug. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11514380>>.

CLAUSELL, N. et al. Expression of tumour necrosis factor alpha and accumulation of fibronectin in coronary artery restenotic lesions retrieved by atherectomy. **Br Heart J**, v. 73, n. 6, p. 534-539, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC483915/>>.

CONTE, M. S. At al. SOCIETY FOR VASCULAR SURGERY LOWER EXTREMITY GUIDELINES WRITING GROUP. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. **Journal Vascular Surgery**, v. 61, n. 3, Supplement, 2S-41S, Mar. 2015. Epub, 28 Jan. 2015. Disponível em: <[http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(14\)02284-8/abstract](http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(14)02284-8/abstract)>.

COSTA, M. A., SIMON, D. I. Molecular Basis of Restenosis and Drug-Eluting Stents. **Circulation**, v. 111, n. 17, p. 2257-73, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867193>>.

COUFFINHAL, N. et al. Tumor necrosis factor α stimulates ICAM-1 expression in human vascular smooth muscle cells. **Arterioscler Thromb**, v. 13, n. 3, p. 407-414, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8095156>>.

CUNEO, A. A.; AUTIERI, M. V. Expression of Anti-inflammatory Interleukins: The Other Side of the Vascular Response to Injury. **Current Vascular Pharmacology**, v. 7, n. 3, p. 1-10, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19601851>>.

DIAMANTOPOULOS, A.; KATSANOS, K. Treating femoropopliteal disease: established and emerging technologies. **Seminars in Interventional Radiology**, v. 31, n. 4, p. 345-52, dez. 2014. Review. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435660>>.

DOLMATCH, B.; DONG, Y. H.; HEETER, Z. Evaluation of three polytetrafluoroethylene stent-grafts in a model of neointimal hyperplasia. **J Vasc Interv Radiol**, v. 18, n. 4, p. 527-34, Apr. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17446544>>.

DORMANDY, J. A.; RUTHERFORD, B. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). **Journal Vascular Surgery**, v. 31, n. 1(Pt 2), S1-296, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10666287>>.

EXNER, M. et al. Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. **J Endovasc Ther**, v. 8, n. 5, p. 433-40, Oct. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718398>>.

EXNER, M. et al. Interleukin-6 promoter genotype and restenosis after femoropopliteal balloon angioplasty: initial observations. **Radiology**, v. 231, n. 3, p. 839-44, June 2004. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2312030707>>.

FELDMAN, L. J. et al. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. **Circulation**, v. 101, n. 8, p. 908-16, Feb. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694531>>.

FORRESTER, J. S. et al. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. **Journal of the American College Cardiology**, v. 17, n. 3, p. 758-69, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993798>>.

FREITAS, P. et al. Carotid atherosclerosis evaluated by Doppler ultrasound: association with risk factors and systemic arterial disease. **J Vasc Bras**, v. 7, n. 4, p. 298-307, 2008. Disponível em: <http://scielo.br/scielo.php?pid=S1677-54492008000400003&script=sci_arttext&tlng=en>.

GALLIN, J.; SNYDERMAN, R. **Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates**. 3. ed. Philadelphia, Lippincott: William and Wilkins, 1999.

GARY, T. et al. Lipoproteins and the Development of Restenosis After Stent Implantation in the Superficial Femoral Artery in Patients with Peripheral Artery Disease. **Cardiovasc Intervent Radiol**, v. 34, n. 4, p. 739-743, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069327>>.

GLAGOV S. Hemodynamic risk factors: Mechanical stress, mural architecture, medial nutrition and the vulnerability of arteries to atherosclerosis. In: WISSLER, R. W.; GEER, J. C. (Org.). **The Pathogenesis of Atherosclerosis**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1972. 164 p.

GLASS, C. K.; WITZTUM, J. L. Atherosclerosis: the road ahead. **Cell**, v. 104, n. 4, p. 503- 16, Feb. 2001. <Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11239408>>.

GOTSH, U. et al. Expression of P-selectin on endothelial cells is upregulated by LPS and TNF-alpha in vivo. **Cell Adhesion and Communication**, v. 2, n. 1, p. 7-14, Apr. 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526954>>.

GRAHAM, I. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). **Eur Heart J**, v. 28, n. 19, p. 2375-2414, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726041>>.

GREENHALGH, R. M. Biochemical abnormalities and smoking in arterial ischemia. In: BERGAN, J. J.; YAO, J. S. T (Org.). **Gangrene and Severe Ischemia of the Lower Extremities**. New York: Grune and Stratton, 1978. 39 p.

GU, L. et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. **Mol Cell**, v. 2, n. 2, p. 275-281, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734366>>.

HANSSON, G. K. et al. Inate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 91, n. 4, p. 281-291, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12193460>>.

HAYOZ, D. et al. Acute inflammatory reaction associated with endoluminal bypass grafts **Journal of Endovascular Surgery**, v. 4, n. 4, p. 354-60, Nov. 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9418198>>.

HUO, Y. et al. The chemokine KC, but not monocyte chemoattractant protein- 1, triggers monocyte arrest on early atherosclerotic endothelium. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 9, p. 1307-1314, Nov. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696575>>.

ISODA, K. et al. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury. **Circulation**, v. 108, n. 5, p. 516-8, Aug. 2003. Epub, 21 July 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874179>>.

ISODA, K. et al. Interleukin-1 receptor antagonist originating from bone marrow-derived cells and non-bone marrow-derived cells helps to suppress arterial inflammation and reduce neointimal formation after injury. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 21, n. 11, p. 1208-18, 2014. Epub, 16 Sept. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25223697>>.

JANEWAY, C. A. **Immunobiology**: The immune system in Health and Disease. 4th ed. New York: Garland, 1999.

JEANS, W. D. et al. Fate of patients undergoing transluminal angioplasty for lower-limb ischemia. **Radiology**, v. 177, n. 2, p. 559-64, Nov. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2145608>>.

JOHNSTON, K. W. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. **Radiology**, v. 183, n. 3, p. 767-771, 1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1294068>>.

JOVINGE, S. et al. Tumor necrosis factor- α activates smooth muscle cell in culture and is expressed in the balloon-injured rat aorta. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 17, n. 3, p. 490-497, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9102167>>.

JOVILIANO, E. E. et al. Inflammatory markers and restenosis in peripheral percutaneous angioplasty with intravascular stenting: current concepts. **Ann Vasc Surg**, v. 25, n. 6, p. 846-55, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620656>>.

KAMIJIKKOKU, S. et al. Acute myocardial infarction and increased soluble intercellular adhesion molecule-1: a marker of vascular inflammation and a risk of early restenosis? **American Heart Journal**, v. 136, n. 2, p. 231-6, Aug. 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704683>>.

KANG, W. C. et al. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of sirolimus and paclitaxel-eluting stents. **Heart**, v. 95, n. 12, p. 970-5, June 2009. Epub, 4 Sept. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772180>>.

KAZMIERCZAK, E. et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. **European**

Review for Medical Pharmacological Sciences, v. 18, n. 15, p. 2169-75, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070823>>.

KINGSTON, P. A. et al. Adenovirus-mediated gene transfer of a secreted transforming growth factor-beta type II receptor inhibits luminal loss and constrictive remodeling after coronary angioplasty and enhances adventitial collagen deposition. **Circulation**, v. 104, n. 21, p. 2595-601, Nov. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714656>>.

KIRKILES-SMITH, N. C. et al. IL-11 protects human microvascular endothelium from alloinjury in vivo by induction of surviving expression. **Journal of Immunology**, v. 172, n. 3, p. 1391-1396, Feb. 2004. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/172/3/1391.full>>.

KOCKX, M. M. et al. The modulation of smooth muscle cell phenotype is an early event in human aorto-coronary saphenous vein graft. **Virchow Archiv A Pathol Anat**, v. 420, p. 155-162, 1992. Disponível em: <https://www.academia.edu/16444903/The_modulation_of_smooth_muscle_cell_phenotype_is_an_early_event_in_human_aorto-coronary_saphenous_vein_grafts>.

KORNOWSKI, R. et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 31, n. 1, p. 224-30, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426044>>.

KREPEL, V. M. et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: initial and long-term results. **Radiology**, v. 156, n. 2, p. 325-8, Aug. 1985. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3160061>>.

LI, H. et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. **Arterioscler Thromb**, v. 13, n. 2, p. 197-204, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678986>>.

LI, J. Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis. **Chinese Medical Journal**, v. 121, n. 6, p. 566-572, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364149>>.

LI, J. J. et al. Is inflammation a contributor for in-stent restenosis? **Med Hypotheses**, v. 68, n. 5, p. 945-951, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045418>>.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868-874, Dec. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490960>>.

LUSIS, A. J. Atherosclerosis. **Nature**, v. 14, p. 407, n. 6801, p. 233-41, Sept. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001066>>.

MACA, T. et al. Elevated lipoprotein(a) and increased incidence of restenosis after femoropopliteal PTA. Rationale for the higher risk of recurrence in females. **Atherosclerosis**, v. 127, n. 1, p. 27-34, Nov. 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9006801>>.

MACH, F. et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. **J Clin Invest**, v. 104, p. 1041-1050, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10525042>>.

MAFFEI, F. H. A. Aterosclerose Obliterante Periférica: epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In:_____. **Doenças vasculares periféricas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 1141-57.

MATSI, P. J. et al. Femoropopliteal angioplasty in patients with claudication: primary and secondary patency in 140 limbs with 1-3-year follow-up. **Radiology**, v. 191, n. 3, p. 727-33, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8184053>>.

MAURO, M. A. The battle of intimal hyperplasia in the war against femoropopliteal disease. **Radiology**, v. 231, p. 299-301, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128980>>.

MAYNAR, M. História, estado atual e tendências. In: CARNEVALE, F. C. **Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular**. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. v. 1, cap. 1, p. 3-7.

MCGILL, H. C. et al. Atherosclerosis in youth. **Minerva Pediatrica**, v. 54, n. 5, p. 437, 2002. Disponível em: <<http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-pediatria/article.php?cod=R15Y2002N05A0437>>.

MEHRAN, R. et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. **Circulation**, v. 100, n. 18, p. 1872-8, Nov. 1999. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/100/18/1872>>.

MINAR, E. et al. Brachytherapy for prophylaxis of restenosis after long-segment femoropopliteal angioplasty: pilot study. **Radiology**, v. 208, n. 1, p. 173-9, July 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9646810>>.

MORTON, A. C. et al. Interleukin-1 receptor antagonist alters the response to vessel wall injury in a porcine coronary artery model. **Cardiovascular Research**, v. 68, n. 3, p. 493-501. Epub, 15 Aug. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099441>>.

MUDRA, H. et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents: In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. **Circulation**, v. 95, n. 2, p. 363-370, Jan. 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9008450>>.

NORGREN, L. et al. Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). **Journal of Vascular Surgery**, v. 45, Suppl. S: S5-67, Jan. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223489>>.

O'BRIEN, E. R.; SCHWARTZ, S. M. Update of biology and clinical study of restenosis. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 4, n. 4, p. 169-78, July/Aug. 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244883>>.

ORFORD, J. L. et al. The comparative pathobiology of atherosclerosis and restenosis. **The American Journal of Cardiology**, v. 86, n. 4B, p. 6H-11H, Aug. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11021250>>.

PARK, C. C. et al. Evidence of IL-18 as a novel angiogenic mediator. **Journal of Immunology**, v. 167, n. 3, p. 1644-1653, Aug. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11466388>>.

PARMAR, J. H.; ASLAM, M.; STANDFIELD, N. J. Percutaneous transluminal angioplasty of lower limb arteries causes a systemic inflammatory response. **Annals of Vascular Surgery**, v. 23, n. 5, p. 569-76, Sept./Oct. 2009. Epub, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467836>>.

PASA, M. B. **Estudo morfométrico do espessamento intimal secundário ao implante de stent em artérias carótidas de suínos**. Porto Alegre, 2000.

PESARINI, G. et al. Cytokines release inhibition from activated monocytes, and reduction of in-stent neointimal growth in humans. **Atherosclerosis**, v. 211, n. 1, p. 242-8, July 2010. Epub, 10 Feb. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206356>>.

POBER, J. et al. Lymphocytes recognize human vascular endothelial and dermal fibroblast Ia antigens induced by recombinant immune interferon. **Nature**, v. 305, p. 726-729, 1983. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6415484>>.

PUECH-LEAO, P. Angioplastia transluminal percutânea. IN: CARNEVALE, F. C. **Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular**. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. v. 11, cap. 11, p. 118-121.

RAINES, E. W.; FERRI, N. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. **The Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 6, p. 1081-92, June 2005. Review. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15834121>>.

RAINES, E. W.; FERRI, N. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. **Journal of Lipid Research**, v. 46, p. 1081-1092, 2006. Disponível em: <<http://www.jlr.org/content/early/2005/04/16/jlr.R500004-JLR200.full.pdf>>.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. **The New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 8, p. 488-500, Feb. 1986. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3511384>>.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115-126, Jan. 1999. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199901143400207>>.

ROSS, R.; RAINES, E. W.; BOWENPOPE, D. F. The biology of platelet-derived growth factor. **Cell**, v. 46, p. 155-69, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3013421>>.

RUEF, J.; HOFMANN, M.; HAASE, M. Endovascular Interventions in Iliac and Infrainguinal Occlusive Artery Disease. **Journal of Interventional Cardiology**, v. 17, n. 6, Dec. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546296>>.

RUS, H. G.; NICULESCU, F.; VLAICU, R. Tumor necrosis factor-alpha in human arterial wall with atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 89, p. 247-254, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1793452>>.

RUTHERFORD, R. **Vascular Surgery**. USA: Elsevier Saunders, 2005.

SANGIORGI, G. et al. Nonbiodegradable expanded polytetrafluoroethylene-covered stent implantation in porcine peripheral arteries: histologic evaluation of vascular wall response compared with uncoated Stents. **Cardiovascular and Interventional Radiology**, v. 24, n. 4, p. 260-270, July/Aug. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11779017>>.

SAXON, R. R. et al. Long-term results of ePTFE stent-graft versus angioplasty in the femoropopliteal artery: single center experience from a prospective, randomized trial. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 14, p. 303-11, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12631634>>.

SAXON, R. R. et al. Long-term patency and clinical outcome of the Viabahn stent-graft for femoropopliteal artery obstructions. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 18, p. 1341-1349, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003983>>.

SAXON, R. R. et al. Randomized, multicenter study comparing expanded polytetrafluoroethylene covered endoprosthesis placement with percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 19, p. 823-32, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503895>>.

SCHADEL, H. et al. Primary stent placement for infrarenal aortic stenosis: immediate and midterm results. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 15, n. 4, p. 353-9, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064338>>.

SCHILLINGER, M. et al. Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal segment: the role of inflammation. **Journal of Endovascular Therapy**, v. 8, n. 5, p. 477-83, Oct. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718406>>.

SCHILLINGER, M. et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: association with restenosis. **Radiology**, v. 225, n. 1, p. 21-6, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354979>>.

SCHILLINGER, M.; MINAR, E. Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation. **Vascular Health and Risk Management**, v. 1, n. 1, p. 73-78, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319099>>.

SCHNEIDER, J. R. et al. Results With Viabahn-Assisted Subintimal Recanalization for TASC C and TASC D Superficial Femoral Artery Occlusive Disease. **Vascular and Endovascular Surgery**, v. 45, n. 5, p. 391-7, July, 2011. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1538574411405548>>.

SCHOFER, J. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). **Lancet**, v. 362, n. 9390, p. 1093-9, Oct. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14550694>>.

SCHWARTZ, L. B. et al. Kinetics of experimental vein graft cell division and function. **Surg Form**, v. XLVII, p. 362-365, 1991. Disponível em: <<https://eurekamag.com/research/032/092/032092448.php>>.

SERRANO JUNIOR, C. V. et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 29, n. 6, p. 1276- 83, May 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9137224>>.

SIMONINI, A. et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. **Circulation**, v. 101, p. 1519-1526, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10747344>>.

SZKODZINSKI, J. et al. The role of interleukine-6 and transforming growth factor- β 1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 22, n. 2, p. 493-500, 2009. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/039463200902200226>>.

TETTEROO, E. et al. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. **Lancet**, v. 351, n. 9110, p. 1153-9, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643685>>.

TSAKIRIS, D. A. et al. Circulating cell adhesion molecules and endothelial markers before and after transluminal angioplasty in peripheral arterial occlusive disease. **Atherosclerosis**, v. 142 n. 1, p. 193-200, Jan. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920521>>.

VOGIATZI, K. et al. Interleukin 8 gene polymorphisms and susceptibility to restenosis after percutaneous coronary intervention. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 29, n. 1, p. 134-40, Jan. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404719>>.

VON DER THÜSEN, J. H. et al. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. **Pharmacological Reviews**, v. 55, p. 133-166, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615956>>.

WARNER, S. J.; LIBBY, P. Human vascular smooth cells: target for and source of tumor necrosis factor. **J Immunol**, v. 142, p. 100-109, 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2783319>>.

WEBER, C.; SCHOBBER, A.; ZERNECKE, A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v. 24, p. 1997-2008, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319268>>.

WELT, F.G.; ROGERS, C. Inflammation and restenosis in the stent era. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 22, n. 11, p. 1769-1776, Nov. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426203>>.

MACÊDO, T. A.; BORTOLOTO, L. A. Associação de estenose de artéria renal e doença coronária em pacientes com hipertensão e aterosclerose. **Rev Bras Hipertens**, v. 16, n. 3, p. 190-191, 2009. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-3/13-associacao.pdf>>.

XIA, Z. Y. et al. Impact of carotid artery stenting on plasma interleukin-6, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein. **International Angiology**, v. 31, n. 1, p. 28-32, Feb. 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/221828894_Impact_of_carotid_artery_stenting_on_plasma_interleukin-6_tumor_necrosis_factor-a_and_C-reactive_protein>.

YASUKAWA, H.; SASAKI, A.; YOSHIMURA, A. Negative regulation of cytokine signaling pathways. **Annual Review of Immunology**, v. 18, p. 143-64, 2000. Review. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837055>>.

YUTANI, C. et al. Histologic evidence of foreign body granulation tissue and de novo lesions in patients with coronary stent restenosis. **Cardiology**, v. 92, n. 3, p. 171-7, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754347>>.

ZHOU, X. C. et al. Inflammation inhibitory effects of sirolimus and paclitaxel-eluting stents on interleukin-1 β -induced coronary artery in-stent restenosis in pigs. **Chinese Medical Journal (Engl)**, v. 123, n. 17, p. 2405-9, Sept. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034557>>.

ZIAKAS, A. et al. Kinetics and prognostic value of inflammatory-sensitive protein, IL-6, and white blood cell levels in patients undergoing coronary stent implantation. **Med Sci Monit**, v. 15, n. 4, CR177-184, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333202>>.

ZWOLAK, R. M.; ADAMS, M. C.; CLOWES, A. W. Kinetics of vein graft hyperplasia: association with tangential stress. **J Vasc Surg**, v. 5, p. 126-136, 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3795379>>.

ANEXO

Anexo A

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do estudo: A participação de citocinas (interleucinas 6,8, fator de necrose tumoral alfa e fator de crescimento beta1), e marcador inflamatório de fase aguda (proteína c reativa) como fatores preditores na reestenose de *stents* revestidos pós angioplastia percutânea transluminal periférica.

Marcadores em investigação: Citocinas (IL-6, IL-8, TNF α , TGF β 1), marcador inflamatório de fase aguda (PCR) e hemograma.

Nome do investigador principal: Thiago Adriano Silva Guimarães

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo –HCFMRP-USP.

Introdução:

Você está sendo convidado para participar de um estudo de pesquisa clínica que envolve a realização de exames complementares de imagem e a doação de pequenas amostras de sangue.

Este documento descreve o estudo para o qual você está sendo convidado a participar e o que o estudo envolverá. Leia este documento com cuidado e não hesite em fazer qualquer pergunta a qualquer momento. Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Cabe a você decidir se quer participar ou não.

Se decidir participar, você receberá uma cópia assinada deste documento para guardar. Ainda, se decidir participar, você pode mudar de ideia em qualquer momento e se retirar do estudo sem dar explicações. Isso não irá afetar o padrão de assistência médica que recebe.

Natureza e objetivo do estudo:

Este estudo de pesquisa clínica está sendo conduzido por seu médico para avaliar alguns componentes sanguíneos como marcadores na reestenose de *stents* revestidos pós angioplastia percutânea transluminal periférica.

Você está sendo convidado a participar neste estudo de pesquisa clínica porque é portador de doença arterial obstrutiva de membros inferiores (que tem como sigla DAOP) que corresponde a uma doença ocasionada pela arteriosclerose (deposito de gordura nos vasos sanguíneos) o que resulta no entupimento parcial ou total desses vasos, fazendo com que menos oxigênio chegue até a extremidade da perna, podendo ocasionar dor ou feridas que tem dificuldade de cicatrização.

A angioplastia com colocação de *stents* revestidos corresponde a um procedimento no qual é realizada uma punção da artéria do membro inferior acometido pela DAOP com a finalidade de restabelecer uma circulação adequada. Para isso, utiliza-se um balão de angioplastia (para dilatar o vaso) seguido da colocação de *stent* revestido (material que irá manter a perviedade do vaso, impedindo que ele volte a entupir).

Ao participar desse trabalho você estará contribuindo para entender melhor a doença e para a verificação de possíveis tratamentos ou adequações dos *stents* revestidos.

Duração do estudo:

A sua participação como voluntário deverá ter a duração máxima de 6 meses.

Procedimentos do estudo:

Marco 0: Você deverá comparecer para internação 1 dia antes do procedimento quando será colhido sangue. Nova amostra de sangue será colhida 24h após a cirurgia.

Marco 6 meses: Você comparecerá novamente após seis meses do procedimento para colher nova amostra sanguínea e ser submetido a seguimento também por exame de imagem (arteriografia e US Doppler arterial).

Riscos e benefícios:

Os riscos são inerentes ao procedimento cirúrgico que corresponde à angioplastia com colocação de *stent* revestido. Não há riscos quanto à contaminação, pois os materiais utilizados serão descartáveis.

A realização de arteriografia com 6 meses após a cirurgia será realizada exclusivamente para o presente estudo.

A arteriografia consiste no mesmo exame realizado de rotina para todos os pacientes que irão ser submetidos a cirurgia correspondendo a uma punção arterial e realização de imagem, o que poderá ocasionar um pouco de desconforto no momento da anestesia local e da injeção do contraste.

Não se sabe se os dados obtidos com a coleta de sangue irão ajudar a descobrir meios (medicações, etc.) para melhorar ou prevenir a reestenose dos *stents*.

É possível que a sociedade possa se beneficiar deste estudo. Existe uma possibilidade de que as informações obtidas neste estudo possam ajudar no desenvolvimento futuro de um novo tratamento para pacientes que sofrem da mesma condição que você.

Custos, não remuneração e compensação:

O estudo não requererá nenhum custo para o paciente quanto a material utilizado. Sua participação neste estudo não será remunerada.

Confidencialidade:

A garantia de sigilo dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada.

Participação voluntária:

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária; você não é obrigado a participar. Seu tratamento e relacionamento com seu médico não serão afetados pela sua decisão de participar ou não deste estudo. Caso você se recuse a participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma e sua decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual você tem direito.

Outras informações importantes:

O investigador principal deste estudo médico é o Dr. Thiago Adriano Silva Guimarães, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP –Av. Bandeirantes, 3900 –9ºandar– Departamento de Cirurgia e Anatomia –Campus Universitário – Monte Alegre – CEP:14049-900 – Ribeirão Preto/SP e telefone (horário comercial) 16 36022593.

1. Eu li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.
2. Concordo em participar do estudo. Concordo em cooperar totalmente como médico e entrar em contato com ele/ela quando necessário para esclarecimento de dúvidas ou dos próximos passos do estudo.
3. Informe ao médico do estudo sobre todas as minhas doenças e medicações que venho usando, além de informar sobre todas as minhas consultas médicas recentes.
4. Informe também ao médico do estudo sobre qualquer participação minha em outros estudos clínicos no último ano.
5. Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu me recuse a participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual eu tenha direito.
6. Ao assinar este documento autorizo a revisão de meus registros.
7. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

Nome do paciente: _____ (a ser
preenchido pelo paciente)

Assinatura do paciente: _____ (ou nome
e assinatura do representante legal, se aplicável)

Data: _____

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____ (se aplicável)

Data: _____

Investigador/subinvestigador ou pessoa que conduziu a discussão sobre o Termo de
Consentimento Livre e Esclarecido.

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração, efeitos e riscos
previsíveis do estudo ao paciente acima mencionado.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____