OTHON AMARAL NETO

**ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DE STENTS
METÁLICOS NO ENDOTÉLIO CORONARIANO
“IN VIVO”**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades Bioengenharia - Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de Concentração: Bioengenharia

Orientador: Prof. Dr. João Manuel Domingos de Almeida Rollo

São Carlos,
2011

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 preparada pela Seção de Tratamento
da Informação do Serviço de Biblioteca – EESC/USP

A485a	<p>Amaral Neto, Othon</p> <p>Alterações histopatológicas de <i>stents</i> metálicos coronarianos "<i>in vivo</i>". / Othon Amaral Neto; orientador João Manuel Domingos de Almeida Rollo -- São Carlos, 2011.</p> <p>Dissertação (Mestrado-Programa de Pós-Graduação de Interunidades em Bioengenharia e Área de Concentração em Bioengenharia) -- Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2011.</p> <p>1. Cardiologia. 2. Stent. 3. Reestenose intra-stent. 4. Revascularização do miocárdio. 5. Inflamação. 6. Artrite crônica. 7. Liga Co-Cr ASTM-F90. I. Título.</p>
-------	--

Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia
EESC / FMRP / IQSC

OTHON AMARAL NETO

Título: "Alterações histopatológicas de *stents* metálicos coronarianos *in vivo*"

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS –
GRADUAÇÃO INTERUNIDADES BIOENGENHARIA EESC – FMRP
– IQSC DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO PARA OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE MESTRE EM CIÊNCIAS NA ÁREA DE
BIOENGENHARIA.

Aprovado em: 04/03/2012

PROF. DR. JOÃO MANUEL DOMINGOS DE
ALMEIDA ROLLO (ORIENTADOR)

Escola de Engenharia de São Carlos – USP

Resultado: Aprovado

Assinatura: [Assinatura]

PROF. DR. VALTER CURI RODRIGUES

Centro Universitário de Araraquara (UNIARA)

Resultado: Aprovado

Assinatura: [Assinatura]

PROF. DR. LUIS MARCELO INACO CIRINO

Faculdade de Medicina – USP

Resultado: Aprovado

Assinatura: [Assinatura]

Ao meu pai Othon, (*in memorian*) norte de toda minha vida,

a minha mãe Elza, artesã de meu caráter que me colocou no caminho do estudo,

a minha esposa Sheila e meus filhos João Pedro e Othon, de onde tiro forças para levantar e seguir todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. João M. D. A. Rollo, pelo exercício didático e principalmente de fé que possibilitou a conclusão deste projeto.

Ao Prof. Marcelo pela sua atenção e gentileza durante análise em microscopia de força atômica.

Ao colega patologista Nicolino Lia Neto pela atenção e presteza nas análises histopatológicas.

As secretárias da Bioengenharia, Janete e Nathalia, pela ajuda na condução protocolar do mestrado.

Aos meus irmãos Vinicius e Fernando companheiros de cirurgia.

A minha irmã Tatiana, doutora e quase uma co-orientadora neste projeto.

A minha cunhada Josélia referência lingüística do trabalho.

Ao meu companheiro de luta nesta jornada, Guido.

Ao meu companheiro de equipe Ricardo, que muitas vezes esteve só na condução da equipe.

A compreensão dos pacientes que possibilitou a realização do estudo.

A equipe de funcionários do centro cirúrgico, UTI, enfermaria de cardiologia e hemodinâmica da Santa Casa.

Em especial aos funcionários Luciana, Beatriz, Mirian, Valmir, Luciana e Rodrigo por toda ajuda.

Ao Dr. Valter Cury, meu pediatra em outros tempos, hoje parceiro de muitas lutas, que me ensinou a persistir e não desistir.

Ao Prof. Dr. Noedir Stolf referência sempre presente na minha atividade médico - cirúrgica, e agora didática.

Ao Prof. Dr. Domingo Braile que me inspira a fazer medicina de qualidade no interior de São Paulo

Agradecimentos especiais a Tia Lidia e Tio Quico que sempre serão meus segundos pais e Tio Nego (*in memorian*), meu consultor pessoal.

“Nada resiste ao trabalho”

Euriclides de Jesus Zerbine

RESUMO

AMARAL NETO, O. **Alterações histopatológicas de stents metálicos no endotélio coronariano 'in vivo'**. 2011. 65 f. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação Interunidades Bioengenharia - EESC/FMRP/IQSC. Universidade de São Paulo, São Carlos 2011.

Duas técnicas invasivas para o tratamento da doença aterosclerótica coronariana oclusiva firmaram-se ao longo dos anos: revascularização cirúrgica do miocárdio e angioplastia transcateter com stents metálicos. O estudo visa comparar as alterações histopatológicas causadas por stents metálicos coronarianos fabricados com a superliga de composição química em porcentagem em peso cromo 20%, tungstênio 15%, níquel 10% e cobalto restante, designada ASTM F.90, revestidos, ou não, com carbeto de silício pelo processo de asperção térmica originando uma superfície hidrofílica. Stents com espessura das hastes entre 80 a 90 nm, área das células entre 1,4 a 2,1 mm² e relação metal-artéria de 13 a 19%, em pacientes reestenotizantes que sofreram posteriormente revascularização cirúrgica do miocárdio, com aqueles não submetidos à angioplastia prévia. Foram determinados dois grupos: grupo I ou grupo controle, pacientes que sofreram revascularização cirúrgica do miocárdio sem angioplastia prévia de qualquer natureza; grupo II pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio, após reestenose intra-stent coronariana. Pacientes de ambos os grupos foram avaliados rotineiramente quanto à indicação e risco cirúrgico e durante o procedimento convencional da revascularização cirúrgica do miocárdio utilizando circulação extracorpórea, antes de realizar a anastomose do enxerto vascular na coronária, amostras contendo pequenos fragmentos de endotélio foram retiradas juntamente com fragmentos dos stents, enviadas para análise histopatológica e produção de lâminas coradas com H-E. Observou-se a presença de arterite crônica caracterizada por infiltrado mononuclear em conjunto com fenômeno de proliferação fibroblástica e de musculatura lisa naqueles pacientes que apresentavam reestenose intra-stent, sendo mais intenso no local do stent. A visualização das superfícies dos stents em escala nanométrica (MFA) é de suma importância para análise estrutural das próteses, avaliando irregularidades nas superfícies recobertas das hastes dos stents. A persistência de arterite crônica coronariana avaliada por infiltrado linfomononuclear e proliferação de fibrocolágeno foi constatada em pacientes reestenotizantes.

Palavras-chave: Cardiologia. .

ABSTRACT

AMARAL NETO, O. **Histopathological abnormality in coronary artery bare stent metal ‘*in vivo*’**. 2011. 65 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia - EESC/FMRP/IQSC. Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

Two invasive techniques for the treatment of occlusive coronary atherosclerosis disease were signed over the years: coronary artery bypass surgery and transcatheter angioplasty with bare metal stent. The study attempts to compare the histopathological abnormality caused in patients with implantation of bare metal stent in coronary made with: Chromium 20%, Tungsten 15%, Nickel 10% and Cobalt remainder, ASTM F.90 alloy for surgical implant applications, and covered with a thin layer of amorphous silicon carbide, or not, and its total or partial obstruction, after undergoing coronary artery bypass grafting, with those who had coronary artery bypass surgery with no previous angioplasty. Two groups were studied: group I, or control group, patients who underwent coronary artery bypass grafting without previous angioplasty of any kind; group II of patients undergoing coronary artery bypass surgery after coronary-stent restenosis. Patients in both groups were evaluated for the indication and surgical risk; was done routinely during the procedure of conventional coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. Before performing the anastomosis in coronary vascular graft, a small fragment of the endothelium was removed along with a fragment of the stent, and sent for analysis with hematoxylin-eosin. The presence of chronic inflammatory coronary reaction was detected, mediated by mononuclear cells with phenomenon of fibroblast and smooth muscle proliferation in patients presenting in-stent restenosis. It was also observed that the inflammatory and proliferative process is more intense at the site of stent implantation. The analysis of surface of the stents used atomic force microscopy proved to be an important method for the surface analysis for stents, and showed on nanometric scale an irregular coverage of silicon carbide. In conclusion, in the patients with restenosis in-stent occurs persistence of chronic inflammation with mononuclear cells and process of fibroblast proliferation.

Keywords: Cardiology. Stent. In-stent restenosis. Coronary artery bypass grafting. Chronic coronary inflammation. Co-Cr ASTM – F90.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Estrutura histológica do sítio da artéria coronária humana em corte transversal (aumento: 40X) (figuras Access Excellent).....	15
Figura 1.2. Estrutura histopatológica da artéria coronária humana com placa aterosclerótica em corte transversal (aumento: 40X) (figuras Access Excellent).....	16
Figura 1.3. Ilustração esquemática da cirurgia de revascularização do miocárdio.....	17
Figura 1.4. Ilustração esquemática da angioplastia com stent	18
Figura 1.5. Cateter balão com stent e stent expandido (escala 1:1).....	19
Figura 3.1 Vista de amostra de de procedência Biotronik	22
Figura 3.2. Ilustração esquemática de retirada de fragmento coronariano (Gomes2002)	26
Figura 3.3. de amostrafragmento coronariano – individuo 2 (escala 1:3).....	26
Figura 3.4. de amostrafragmento coronariano – individuo 2 (escala 1:0,5).....	26
Figura 3.5. Vista de amostra de stent retirado – individuo 2 (escala 1:1).....	27
Figura 3.6. Vista de amostra de stents após limpeza com detergente enzimático.....	30
Figura 3.7. Vista de amostra de stents após limpeza com detergente enzimático e sobre suporte.....	30
Figura 3.8. A- Imagem MFA de relevo da face luminal da amostra 11	
B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face luminal da amostra 11.....	31
Figura 3.9 A- Imagem MFA de relevo da face externa da amostra 4	
B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face externa da	
Amostra 4.....	31
Figura 3.10. A- Imagem MFA de relevo da face externa da amostra 2	
B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face externa da	
amostra 2.....	32
Figura 3.11. A- Imagem MFA de relevo da face luminal da amostra 2	
B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face luminal da	
Amostra 2.....	32
Figura 3.12. A- Imagem MFA de relevo da face externa da amostra 1	
B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face externa da	
amostra 1.....	33

Figura 3.13. A- Imagem MFA de relevo da face luminal da amostra 1	
B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face luminal da amostra 1.....	33
Figura 3.14. A- Imagem MFA de relevo da face externa da amostra original	
B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face externa da amostra original.....	34
Figura 3.15. A- Imagem MFA de relevo da face interna da amostra original	
B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face interna da amostra original.....	34
Figura 4.1. em escala de amostra de stent biopsiado.....	36
Figura 4.2. Corte histológico transversal da parede coronariana sem alteração (aumento: 100X).....	43
Figura 4.3. Corte histológico transversal de parede coronariana com espessamento neointimal, proliferação fibroblástica, espessamento da camada média e proliferação muscular lisa (aumento: 100X).....	43
Figura 4.4. Cortes histológicos transversais de parede coronariana evidenciando hialinização da camada íntima e média (aumento: 100X).....	44
Figura 4.5. Cortes histológicos transversais da parede coronariana evidenciando infiltrado mononuclear- (aumento:100X).....	45
Figura 4.6. Corte histológico transversal de parede coronariana evidenciando infiltrado mononuclear com linfócitos, plasmocitos e macrófagos (aumento: 400X).....	46
Figura 4.7. Corte histológico transversal de parede coronariana evidenciando células espumosas e macrófagos (aumento: 400X).....	46
Figura 4.8. Cortes histológicos transversais de parede coronariana evidenciando mineralização distrófica em local de stent (aumento: 400X).....	47
Figura 5.1. Gráficos de corte transversal em escala nanométrica da superfície interna e externa da amostra 11.....	49
Figura 5.2. Representação gráfica em corte transvesal de superfície com fenda periódicas.....	50
Figura 5.3. Secção transversal de artéria coronária demonstrando injúrias causadas pela expansão do stent. Seta branca ruptura da placa aterosclerótica e seta preta ruptura e estiramento da camada média. (GOMES 2003) (aumento 20X).....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. Características clínicas dos grupos I e II	23
Tabela 4.1. Análise da superfície dos stents por MFA.....	37
Tabela 4.2. Características das coronariografias pré-revascularização cirúrgica do Grupo II.....	38
Tabela 4.3. Comparação do número de coronárias revascularizadas cirurgicamente entre os grupos I e II	38
Tabela 4.4. Comparação da função ventricular esquerda baseada na Pd2VE entre os grupos I e II	38
Tabela 4.5. Resultados e características das angioplastias do Grupo II.....	40
Tabela 4.6. Resultados histopatológicos do grupo I.....	41
Tabela 4.7. Resultados histopatológicos do grupo II	42
Tabela 4.8. Análise dos resultados histológicos do grupo II.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

H-E: hematoxilina - eosina

NO: óxido nítrico

LDL: low density lipoprotein

CEC: circulação extracorpórea

AVE: acidente vascular encefálico

IAM: infarto agudo do miocárdio

HAS: hipertensão arterial sistêmica

Pd2VE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo

PMN: polimorfonuclear

MN: mononuclear

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

ATC: angioplastia

RM: revascularização do miocárdio

DgRIS: diagnóstico da reestenose intra-stent

nm: nanômetro

µm: micrometro

MFA: microscopia de força atômica

MO: microscopia ótica

RA: rugosidade média

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
3.1. Stents	21
3.2. Indivíduos.....	22
3.3. Análise histológica.....	25
3.4. Caracterização topográfica da superfície dos stents	29
3.5. Análise estatística.....	35
4. RESULTADOS	36
4.1. Análise da coronariografia pré-revascularização cirúrgica do grupo II.....	36
4.2. Análise histológica	41
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS.....	59

1. INTRODUÇÃO

A partir da metade do século passado, a doença cardiovascular aterosclerótica tornou-se a principal causa de morte nos países ocidentais desenvolvidos. A despeito dos avanços no seu diagnóstico e tratamento, e da melhoria das condições e hábitos de vida, ainda no começo do novo século, mantém-se com principal causa morte nestes países, como também na maioria dos países em desenvolvimento (NOBRE 2005).

A doença aterosclerótica altera e compromete a anatomia e fisiologia da artéria afetada. A estrutura de uma artéria coronariana é semelhante à das demais artérias do corpo humano. A íntima, camada mais interna, formada por uma única lâmina de células endoteliais semipermeáveis, tem propriedades endócrinas bem definidas (QUYUMI 1998). O endotélio é um controlador do tônus vasomotor através de mediadores vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO), prostaciclina e de mediadores vasoconstritores, como a endotelina. O endotélio atua modulando a atividade antitrombótica através do NO, inibidor do fator tecidual e trombomodulina, como também da atividade pró-trombótica através do fator tecidual (NOBRE 2005). Em todas as propriedades protetoras do endotélio o NO tem uma importante função, o NO promove o relaxamento da musculatura lisa arterial com manutenção do tônus vascular e pressão arterial, prevenção da agregação plaquetária, diminuição da adesão endotelial leucocitária e diminuição da proliferação e migração de células musculares lisas (DUSSE 2003). A camada média é composta de células musculares lisas, sensíveis ao NO e com baixo índice de renovação (GORDON 1990). A adventícia, camada mais externa, influencia em conjunto com as células musculares lisas da camada média, o remodelamento positivo do vaso (GUTTERMAN 1999). A figura 1.1 mostra em corte, estrutura de uma artéria coronária humana.

Figura 1.1. Estrutura histológica do sítio da artéria coronária humana em corte transversal (aumento: 40X) (figura Access Excellent)

Seta 1: endotélio, seta 2: camadas musculares, seta 3: adventícia

O início da aterogênese resulta da ação de fatores nocivos e da ausência de fatores protetores em determinados sítios arteriais onde há turbulência no fluxo sanguíneo. Ao longo dos anos, a hipercolesterolemia com a deposição subintimal de LDL - colesterol oxidado que induz a resposta inflamatória; diabetes com efeito deletério direto do endotélio pelos altos níveis de glicose, facilitação da oxidação do LDL - colesterol e da migração de células inflamatórias; hipertensão arterial com altos níveis de angiotensina II induz a migração de células inflamatórias e proliferação de células musculares lisas; tabagismo, que *per se* produz inflamação do endotélio; são capazes de transformar uma superfície endotelial antiadesiva, antiproliferativa, não coagulante e não inflamatória, em um endotélio com células inflamatórias, NO reduzido e com características opostas (GUTTERMAN 1999; GOTTLIEB 2005; CASELLA 2003; HACKMAN 2003).

A aterosclerose ocorre com resposta inflamatória já ativada, e é avaliada pela presença de citocinas, tais como interleucinas e fator de necrose tumoral (LUIZ 1999), estimulando produção de moléculas de adesão, promovendo a migração de monócitos para superfície endotelial, ativando-os, para então migrarem para a região subendotelial (STEINBERG 1997). Ao entrarem em contacto com o LDL - colesterol oxidado, os monócitos diferenciam em macrófagos, passando a incorporar o LDL - colesterol oxidado de maneira contínua, transformando em células espumosas (BONETTI 2003). Em grande número, as células espumosas dão origem a estrias gordurosas, lesão precursora da placa aterosclerótica, ponto no qual há reversibilidade da doença sem manifestações clínicas (CASELLA 2003). A partir

daí, inicia-se a proliferação das células musculares lisas e a progressão do ateroma, formado por um núcleo com lipídios e substâncias necróticas circundado por células espumosas, fibras musculares lisas e tecido fibroso (LIBBY 2002). A formação da placa de ateroma estende-se por anos ou décadas devido ao mecanismo de remodelamento positivo (centrífugo), que retarda o aparecimento de complicações estenóticas (GLAGOV 1987). A estenose arterial caracterizada pela invasão da placa de ateroma no lúmen arterial e a trombose arterial originada pela exposição do conteúdo subendotelial aos elementos do sangue, seja pela ruptura da camada fibrosa do ateroma e/ou pela erosão da mesma (ROSS 1999), notoriamente ambos responsáveis pela síndrome isquêmica do coração (figura 1.2).

Figura 1.2. Estrutura histopatológica da artéria coronária humana com placa aterosclerótica em corte transversal (aumento: 40X) (figuras Access Excellent)

Seta 1: endotélio, seta 2: camadas musculares, seta 3: adventícia, seta 4: ateroma, seta 5: espessamento intimal e muscular, seta 6: trombo intraluminal

Nas últimas décadas, duas estratégias invasivas para o tratamento da doença aterosclerótica oclusiva das coronárias vêm se aprimorando e se tornando espectro amplo: a angioplastia coronariana com stents sem revestimento de drogas, doravante chamada de convencional, e a revascularização cirúrgica do miocárdio.

A moderna cirurgia de revascularização do miocárdio teve início com a consagração da coronariografia (SONES 1959) e divulgação no fim da década de sessenta, dos resultados dos trabalhos desenvolvidos na Clínica Cleveland (FAVAROLO 1969), que padronizaram a técnica de revascularização com enxertos de veia safena. Na década de oitenta, estudos (CASS 1983; EUROPEAN 1982; VETERANS 1984), consolidaram os benefícios do

tratamento cirúrgico. As décadas seguintes foram marcadas pelo aprimoramento técnico, melhora da qualidade dos enxertos com uso de novas artérias e pela minimização dos efeitos da circulação extracorpórea (CEC) utilizando oxigenadores de membrana e cirurgias sem CEC. A boa patência dos enxertos, como artéria mamária interna (VOUTILAINEN 1999) e a baixa mortalidade cirúrgica de 3 e 5% nos grandes centros, denominaram uma técnica cirúrgica segura e de amplo uso (figuras 1.3).

Figura 1.3. Ilustração esquemática da cirurgia de revascularização do miocárdio

A- Lesão aterosclerótica obstrutiva de coronária direita; B- Bypass aorto - coronária direita com veia safena; C- Aspecto final da cirurgia com bypass aorto - coronária direita com veia safena e artéria torácica interna - coronária descendente anterior

A idealização da técnica de angioplastia concebida por Gruentzig, consiste em angioplastia transluminal coronária percutânea por cateter balão (GRUENTZIG 1979). O alto índice de reestenose, 30 a 50% no período de três meses, atribuído a dois mecanismos, recuo elástico e remodelamento negativo (WEINTRAUB 2007), levou ao desenvolvimento de suportes tubulares em malhas de aço inoxidável ou ligas de cobalto-cromo por Palmaz e

Schatz, expansíveis por balão a altas pressões (10 a 15 atm) e com uso de dupla anti-agregação plaquetária (COLOMBO 1997; SERRUYS 1998) (figuras 1.4 e 1.5). Houve uma melhora substancial no índice de reestenose, estimado entre 10 e 30% em seis meses, desta feita por um novo mecanismo, hiperplasia da neoíntima, resposta a um processo inflamatório desencadeado pela presença do stent (WEINTRAUB 2007).

Figuras 1.4. Ilustração esquemática da angioplastia com stent (escala 2:1)

A- artéria coronária com placa de ateroma e estreitamento luminal; B- posicionamento de cateter balão com stent; C- dilatação do balão com expansão do stent; D- resultado final com posicionamento do stent.

Figuras 1.5. Cateter balão com stent
(escala 1:1)

Stent expandido (escala 1:1)

Neste novo século surgiram como alternativa stents com eluição de drogas citotóxicas e antiproliferativas, tais como sirolimus e plactaxel, permitindo a liberação destes fármacos em longos períodos, diminuindo endotelização das próteses, reduzindo a reestenose aproximadamente 10% por um período de 12 meses (WEINTRAUB 2007; MORICE 2002). Porém a inibição da endotelização e o aumento da liberação do fator tecidual, presentes tardiamente após colocação de stents eluídos, propiciando o surgimento da trombose tardia na região do stent, em altas taxas de morbi-mortalidade (LUCHE 2007; CHOI 2003; FDA PUBLIC HEALTH WEB NOTIFICATION 2007; VIRMANY 2004).

A literatura especializada compara os resultados imediatos e tardios da revascularização cirúrgica do miocárdio com a angioplastia com stent convencional e eluído em droga. Em relação aos stents convencionais objeto de nosso estudo, relatos semelhantes indicam taxa de mortalidade imediata e tardia próxima de um ano e de infarto no miocárdio, sem diferenças estatísticas; custo imediato e incidência de acidentes vasculares significativamente mais elevados na revascularização cirúrgica do miocárdio; custos tardios, recidiva anginosa, necessidade de nova revascularização do miocárdio e mortalidade após um ano são comprovados nas angioplastias (ACC/AHA 2005; MASS II 2007).

Atualmente, 6 a 13% das angioplastias são revascularizadas cirurgicamente no período de um ano, 13 a 26% em cinco anos, correspondendo aproximadamente 17% do total das cirurgias de revascularização do miocárdio em um ano (GOMES 2003). Notoriamente a literatura especializada não traz informações quando a repercussão na evolução desses indivíduos revascularizados.

2. OBJETIVOS

Analisar a superfície dos stents metálicos por MFA e analisar o endotélio a partir dos achados histopatológicos provenientes de biópsias coronarianas de 15 indivíduos submetidos à angioplastia, comparativamente com os achados histopatológicos das biópsias coronarianas de 15 pacientes não submetidos à angioplastia.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Stents

Os stents em estudo foram esculpido a partir de um tubo simples de liga de cobalto-cromo L-605, uma superliga denominada ASTM F.90 contendo os elementos químicos em porcentagem em peso: 20% cromo, 15% tungstênio, 10% níquel e cobalto restante, então denominada liga de Co-Cr, revestida por aspersão térmica com carbeto de silício gerando uma superfície amorfa, subseqüentemente polida, conforme especificação do fabricante, PRO-Kinect - Biotronik. O stent de procedência Driver - Medtronic, também em estudo confeccionado com a mesma superliga diferindo do precedente PRO-Kinect – Biotronik apenas quanto ao revestimento e desenho que é de dupla hélice (figura 3.1), enquanto o de procedência da Driver – Medtronic é sem revestimento de carbeto de silício e de formato modular.

Os stents são montados sobre um balão expansível e conduzidos até o local do implante, percorrendo a artéria coronária via endovascular através de um sistema de transporte de entrega rápida por cateter balão, onde é expandido a altas pressões (10 a 15 atm) até alcançar seu máximo diâmetro, persistindo como implante permanente (CATÁLOGO PRO-KINECTIC-BIOTRONIK; CATÁLOGO DRIVER-MEDTRONIC).

Figura 3.1. Vista de amostra de de procedência Biotronik Stent PRO-Kinect de moderada-alta radiopacidade, desenho em dupla hélice com hastes de espessura de 77 μm , alta flexibilidade, células com área de 1,4 mm^2 , relação metal-arteria de 13%.

3.2. Indivíduos

Quinze pacientes escolhidos para revascularização cirúrgica do miocárdio sem antecedentes de revascularização percutânea (grupo I - controle) e quinze pacientes escolhidos com revascularização do miocárdio percutânea com stent convencional de procedência da Biotronik (PRO-knect) e da Medtronic (Driver), prévia à revascularização cirúrgica do miocárdio (grupo II), recrutados no serviço de cirurgia cardiovascular da Santa Casa de Araraquara, SP, Brasil. Os pacientes sofreram avaliação no ambulatório de cirurgia cardiovascular do próprio hospital para identificação de eventuais fatores de risco da doença aterosclerótica coronariana e para cirurgia em si; doença aterosclerótica cerebrovascular, doença aterosclerótica coronariana e sua classe funcional de angina *pectoris*, insuficiência

cardíaca e sua classe funcional, doença aterosclerótica periférica, DPOC e tabagismo, diabetes melito, dislipidemia, antecedentes familiares e antecedentes cirúrgicos (Anexo A).

Havendo indicação de revascularização cirúrgica do miocárdio, exames pré-operatórios complementares tais como: hemograma, coagulograma, gasometria arterial, provas de função renal e hepática, eletrólitos, glicemia, sorologia para vírus HIV e hepatite vírus B e C, eletrocardiograma, ecocardiograma e RX de tórax, complementavam a avaliação (Anexo A).

Com base nos resultados desses exames e achados dos exames físicos, a análise do risco operatório, utilizando a ferramenta matemática EUROSCORE (NASHEF 1999; Anexo B), pontuando pela presença de fatores de risco como; idade acima de 60 anos, sexo, extensão da doença aterosclerótica, disfunção renal e pulmonar, presença de angina instável, IAM recente, disfunção de ventrículo esquerdo e tipo de cirurgia, entre outros, devendo a pontuação máxima estar abaixo de seis, que define um risco cirúrgico discreto a moderado.

Tabela 3.1 - Características clínicas dos grupos I e II

Variável	Grupo 1	Grupo 2	Valor p	(Teste)
	Média (DP)	Média (DP)		
Idade (anos)	53,6 (10)	54 (10)	0,883	(t de Student)
	Freq. (%)	Freq. (%)		
Sexo (Fem.)	4 (26,7)	5 (33,3)	1,000	(Fisher)
Cor (Branca)	13 (86,7)	13 (86,7)	1,000	(Fisher)
AVE	-	-	-	-
IAM	3 (20,0)	4 (26,7)	1,000	(Fisher)
Angina instável	3 (20,0)	7 (46,7)	0,245	(Fisher)
Angina estável	9 (66,7)	8 (53,3)	0,756	(Fisher)
HAS	11 (73,3)	15 (100,0)	0,050 *	(Fisher)
Tabagismo	7 (46,7)	7 (46,7)	1,000	(χ^2)
Diabetes melito	6 (40,0)	10 (66,7)	0,143	(χ^2)
Dislipidemia	6 (40,0)	7 (46,7)	0,713	(χ^2)
	Med. (mín; máx)	Med. (mín; máx)		
Pd2VE	12 (12; 15)	15 (12; 20)	0,012 *	(M-W) ^(a)
EUROscore	2 (1; 5)	2 (1; 5)	0,803	(M-W)

* significativo ao nível de 5%

^(a) Teste de Mann-Whitney

Os indivíduos somente foram incluídos após concordância assinando o termo de consentimento e informado quanto à aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa

do Centro Universitário de Araraquara - UNIARA (Anexo C). O Comitê ressalta em seu parecer que o estudo é devidamente instruído conforme as normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos e adequado as diretrizes da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Formação dos grupos:

- Grupo I- pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio sem antecedente de angioplastia de nenhuma natureza.
- Grupo II- pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio com antecedente de angioplastia coronariana utilizando stent convencional de liga de cobalto-cromo, de procedência da empresa Biotronik (PRO-kinetic) e Medtronic (Driver).

Critérios de inclusão:

- 1-Revascularização cirúrgica que contemplou o agendamento eletivo da cirurgia, revascularização mais completa possível com enxertos arteriais e venosos, coronárias com calibre maior que 1,5mm e lesão estenótica acima de 75%, respeitando, um enxerto por coronária e território irrigado, utilizando circulação extracorpórea.
- 2- Os pacientes submetidos unicamente a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.
- 3- Pacientes sem antecedente de angioplastia com stents eluídos.
- 4- Pacientes com sorologia negativa para hepatite B, hepatite C e SIDA.
- 5- Pacientes não portadores de doença maligna.
- 6- Pacientes não portadores de doença do tecido conjuntivo ou autoimune.
- 7- Pacientes que não faziam uso de imunossupressores ou drogas citótóxicas.
- 8- Pacientes com EUROSCORE inferior a seis.

3.3. Análise histológica

3.3.1 Procedimento cirúrgico e biopsias

Seguindo o modelo proposto (GOMES 2002; FRAGOMENI 2005), durante a cirurgia de revascularização do miocárdio no grupo I, nas coronárias indicadas para revascularização, realizou-se arteriotomia longitudinal de 10 a 15 mm de extensão no melhor sítio para anastomose do enxerto, com remoção cuidadosa de um fragmento elíptico de 5 a 7 mm de endotélio. Após a retirada e identificado pela coronária biopsiada e nome do paciente, as amostras foram conservadas em solução de formaldeído 10% e encaminhado diretamente para realização dos testes patológicos. Todas as coronárias revascularizadas sofreram biópsia, quando possível, variando de uma a duas amostras por paciente.

No grupo II, nas coronárias indicadas para revascularização realizou-se também arteriotomia longitudinal de 10 a 15 mm de extensão no melhor sítio para anastomose do enxerto, sendo que nas coronárias com stent prévio a distância do local da anastomose/biopsia ao local do implante da prótese foi avaliada em escala de milímetros (Figuras 3.1 a 3.5). Após retirada identificado pela coronária biopsiada e nome do paciente, as amostras foram conservadas em solução de formaldeído 10% e encaminhadas ao laboratório de patologia. Sempre que a lesão coronariana era oclusiva e o stent encontrado em coronárias com trajeto epicárdico e anterior, mais frequentemente a coronária descendente anterior e a coronária direita, o stent era retirado total ou parcialmente para análise. Quatro stents foram biopsiados, sendo registrados data e local do implante, comprimento e diâmetro da prótese.

Figura 3.2. Ilustração esquemática de retirada de fragmento coronariano (GOMES 2002) (escala 1:2)
 Seta preta: local implante do stent; seta branca: local da biópsia coronariana

Figura 3.3. de amostrafragmento coronariano – individuo 2 (escala 1:3)

Figura 3.4. Vista de amostrafragmento coronariano – individuo 2 (escala 1:0.5)

Figura 3.5. Vista de amostra de stent retirado – indivíduo 2 (escala 1:1). A área das células de $1,4 \text{ mm}^2$ e relação metal-artéria de 13%, B- espessura das hastes de 80 μm .

Um enxerto arterial (artéria torácica interna e artéria radial) ou venoso (veia safena externa) foi anastomosado convencionalmente na arteriotomia coronariana não alterando a rotina e finalização cirúrgica e nem acrescentando riscos ao paciente.

3.3.2. Preparação das amostras

As peças cirúrgicas acompanhadas de requisições informativas, em frascos especiais com identificação do paciente e imersas em formalina a 10% com permanência média de 24 horas, foram avaliadas macroscopicamente, recebendo mensurações e retificações por recortes, para posterior continua tramitação laboratorial. Após a permanência no fixador, as peças foram lavadas em água corrente por 12 horas e desidratadas mergulhando em solução de álcool etílico concentrações crescentes de 50%, 70%, 90% e absoluto, e em seguida diafanizadas em soluções de xilol/álcool absoluto, xilol e xilol.

Posteriormente procedeu-se a inclusão das amostras em parafina (paraplast) para confecção de lâminas com aproximadamente quatro a oito cortes histológicos semi-seriados, processados em micrótomo Spencer 820 regulado a 5 µm. Os cortes foram realizados em planos estratégicos visando permitir obter estruturais adequados para o estudo em vivo.

As lâminas com cortes parafinados foram desparafinadas continuamente em xilol para em seguida serem hidratadas em soluções decrescentes de alcoóis; absoluto, 90%, 80%, 70%, 50% e água, e nestas condições os preparados histológicos foram corados em HE (Merck) para identificação e análise estrutural. Os exames histopatológicos foram efetuados em microscopia óptica de rotina, com documentação fotomicroscópica (microscópio Nikon A600 com câmera digital Sansung de captura). As imagens obedeceram a aumentos programados variados de 20x a 600X como aumentos standard, somados a ampliação normal do sistema de captura digital permitindo visualização de detalhes estruturais desejados.

3.3.3. Classificação histológica de inflamação

Classificação histológica de inflamação (PEREIRA 2006):

- 1-Aguda: hiperemia ativa patológica e infiltração de polimorfonucleares (PNM), principalmente neutrófilos.
- 2-Crônica: proliferação fibroblástica, infiltração de mononucleares (MN), principalmente macrófagos, plasmócitos e linfócitos.
- 3-Subaguda: proliferação fibroblástica e angioblástica, hiperemia patológica, infiltrado com PMN, principalmente eosinófilos, e MN.
- 4-Crônica ativada: de fenômenos angioblásticos em área crônica (infiltação de MN).

5-Granulomatosa: reação de macrófagos a agentes inanimados e inertes, consistindo de foco central com necrose, células gigantes do tipo corpo estranhos (fusão de células epitelioides), células epitelioides (agrupamentos de macrófagos), monócitos e cápsula fibrosa.

3.4. Caracterização topográfica da superfície dos stents

As próteses retiradas cirurgicamente eram identificadas e mergulhadas em solução detergente a base de enzimas (amilase, protease, lipase e carbohidrase) proporção de 10 ml de soluto para 1000 ml de solvente (água) com a intenção de retirar eventuais materiais oleosos, viscosos, pastosos, líquidos aderidos à prótese. A ação consiste na remoção do material orgânico (amostra) com dimensões aproximadas de $5\mu\text{m}^2$. Posteriormente as amostras de stents metálicos foram preparadas em suporte com 1 cm^2 e tendo altura máxima de 2 mm, e analisadas utilizando MFA procedência Veeco Instruments pertencente ao Instituto de Física da USP- São Carlos utilizando técnica de varredura de contacto oscilatório para determinar a rugosidade em escala nanométrica a medida máxima pico-fosso de $2\text{ }\mu\text{m}$ em área de $5\text{ }\mu\text{m}^2$. Buscou-se analisar em escala nanométrica a presença de defeitos no processo de aspersão térmica, rugosidade e suas implicações verificando a presença de vales e picos, suas amplitudes e alturas em nm. Uma amostra sem uso de stent foi analisada como parâmetro comparativo da análise (Figuras 3.7 a 3.16).

Figura 3.6. Vista de amostra de stents após limpeza com detergente enzimático.

Figura 3.7. Vista de amostra de stents após limpeza com detergente enzimático e sobre .
suporte para MFA

Figura 3.8. A- Imagem MFA de relevo da face luminal da amostra 11. Cores escuras determinam fossos e cores claras determinam picos.

B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face luminal da amostra 11.

Figura 3.9. A- Imagem MFA de relevo da face externa da amostra 4. Cores escuras determinam fossos e cores claras determinam picos.

B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face externa da amostra 4.

A

B

Figura 3.10. A- Imagem MFA de relevo da face externa da amostra 2. Cores escuras determinam fossos e cores claras determinam picos.

B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face externa da amostra 2.

A

B

Figura 3.11. A- Imagem MFA de relevo da face luminal da amostra 2. Cores escuras determinam fossos e cores claras determinam picos.

B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face luminal da amostra 2

A

B

Figura 3.12. A- Imagem MFA de relevo da face externa da amostra 1. Cores escuras determinam fossos e cores claras determinam picos.

B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face externa da amostra 1.

A

B

Figura 3.13. A- Imagem MFA de relevo da face luminal da amostra 1. Cores escuras determinam fossos e cores claras determinam picos.

B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face luminal da amostra 1

Figura 3.14. A- Imagem MFA de relevo da face externa da amostra original. Cores escuras determinam fossos e cores claras determinam picos.

B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face externa da amostra original

Figura 3.15. A- Imagem MFA de relevo da face luminal da amostra original. Cores escuras determinam fossos e cores claras determinam picos.

B- Imagem MFA reconstituída em três dimensões da face luminal da amostra original

3.5. Análise estatística

A caracterização das amostras coadunadas as variáveis em estudo, seguiu rotas estabelecidas pelas estatísticas descritivas. Para avaliar a incidência de determinada variável, com base em uma única amostra, foi utilizado o teste Binomial. Na comparação de variáveis categóricas entre dois grupos, em relação às proporções, foi empregado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher; quando ocorrem frequências esperadas e menores que cinco. Para as variáveis quantitativas, a comparação entre os dois grupos foi realizada pelo teste t de Student ou pelo teste de Mann-Whitney, quando as condições de homogeneidade de variâncias e de normalidade dos resíduos não foram atendidas. A comprovação dessas duas condições foi obtida pelos testes de Levene e de Shapiro-Wilk, respectivamente. Adotou-se o nível de significância de 5% para a tomada de decisão em todos os testes estatísticos.

4. RESULTADOS

4.1. Análises topográficas em escala nanométrica utilizando MFA e MO nas hastes dos stents.

Todas as próteses analisadas com a mesma composição química em porcentagem em peso 20% de cromo, 15% de tungstênio, 10% de níquel e cobalto restante, superliga a Base de cobalto designada pela ASTM de F.90. Segundo o fabricante Biotronic da prótese PRO-kninectic, denomina simplesmente de liga de Co-Cr com hastes recobertas com carbeto de silício utilizando a técnica de aspersão térmica, gerando em escala nanométrica uma superfície irregular (Figura 4.1). Com a deposição heterogenia do revestimento avaliou-se a rugosidade media (RA) das superfícies dos stents. Uma amostra de stent original de fábrica, foi comparada com quatro amostras de stents biopsiados, focando as regiões face interna (luminal) e externa das hastes. Os resultados da Tabela 4.1 comprovam a existência de nanoregiões não totalmente revestidas e que a face luminal possui valores de rugosidade média, 18 a 29 nm e face externa de 33 a 86 nm.

A

B

Figura 4.1. em escala de amostra de stent biopsiado. A ainda com material orgânico e B após tratamento com detergente enzimático.

Tabela 4.1 - Análise da superfície dos stents por MFA

Stent	Medida	tempo implante	rugosidade média int	rugosidade média ext	rugosidade máxima int	rugosidade máxima ext
Original			25 nm	33 nm	92 nm	120 nm
pcte 1	2,5/25	12 meses	29 nm	86 nm	115 nm	250 nm
pcte 4	3,5/ 25	12meses	20 nm	61 nm	82 nm	127 nm
pcte 5	3,0/25	14 meses	20 nm	74 nm	201 nm	221 nm
pcte 11	3,0/ 15	13 meses	16 nm	83nm	118 nm	154 nm

Na análise das características e comorbidades salienta estatisticamente casos de diminuição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PD2VE) no grupo II, ou seja, a piora da função ventricular esquerda, fato que pode ser parcialmente explicado pelo aparecimento de novas lesões obstrutivas críticas, maiores que 75%, após a primeira angioplastia em 60% dos pacientes e a piora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) após as angioplastias em 40% dos pacientes; embora ambas sem significado estatístico. Com significado estatístico e também associado ao que foi relatado anteriormente, o número de vasos abordados nas angioplastias variou de 1 a 2, com mediana de 1, revascularização cirúrgica no grupo II variou de 1 a 4 com mediana de 2, revascularização cirúrgica do grupo I de 2 a 3 com mediana de 3, revascularização completa nas angioplastias de 53%, revascularizações cirúrgicas no grupo II de 73,3% e no grupo I de 86,7% (tabela 4.2 a 4.4).

Tabela 4.2 - Características das coronariografias pré-revascularização cirúrgica do grupo II

Item		Valor p	Teste
	Freq. (%)		
Novas lesões coronarianas	9 (60,0)	0,304	(Binomial)
Piora da FEVE	6 (40,0)	0,304	(Binomial)
ATC completa	8 (53,3)	0,500	(Binomial)
	Média (DP)		
Distância stent-anastomose (mm)	49,3 (15,8)		-
	Med. (mín; máx)		
Δ ATC/RM (meses)	12 (4; 48)		
Δ DgRIS/RM (meses)	1 (1; 16)		
No. vasos ATC	1 (1; 2)		

Tabela 4.3. Comparação do número de coronárias revascularizadas cirurgicamente entre os grupos I e II.

Variável	Grupo I	Grupo II	Valor p (Teste)
	Freq. (%)	Freq. (%)	
RM Completa	13 (86,7)	11 (73,3)	0,651 (Fisher)
	Med. (mín; máx)	Med. (mín; máx)	
No. vasos RM	3 (2; 3)	2 (1; 4)	0,033 (M-W) ^(a)

Tabela 4.4 - Comparação da função ventricular esquerda baseada na Pd2VE entre grupos I e II.

Variável	Grupo I	Grupo II	Valor p (Teste)
Pd2VE	12 (12; 15)	15 (12; 20)	0,012 * (M-W) ^(a)

* significativo ao nível de 5%

^(a) Teste de Mann-Whitney

No grupo II, nove pacientes foram angioplastados uma única e seis duas vezes, com mais de um stent. Os diâmetros dos stents variaram de 3,5 a 2,0 mm enquanto o comprimento de 30 a 10 mm. A maior extensão recoberta foi de aproximadamente 60 mm. A distância stent e anastomose do enxerto na coronária/biopsia variou de 20 a 70 mm com mediana de 49,3 mm. O intervalo entre o implante do stent e a realização da cirurgia de revascularização do miocárdio variou de 4 a 48 meses, com média de 12 meses, e o intervalo entre o diagnóstico da reestenose e tratamento cirúrgico variou de 1 a 16 meses com media de 1 mês (tabela 4.5).

Tabela 4.5 - Resultados e características das angioplastias do Grupo II

Variáveis / Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
no. de angioplastias com stent	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	2	1	2	2	1
no. de stents usados 1ª ATC	1	1	2	1	3	1	1	1	2	2	2	1	1	2	1
no. de stents usados 2ª ATC				3	1		1				1		1		
diâmetro e comprimento stent (mm)-1ª ATC	2,5/25	2,5/30	3,5/30	3,0/25	3,5/25	3,0/10	3,0/10	2,5/25	3,0/20	3,0/30	3,5/15	3,0/15	3,0/10	2,5/30	2,5/25
diâmetro e comprimento stent (mm)-2ª ATC			3,5/30	3,5/25	3,0/25		3,5/15				2,0/30		3,5/15		
biópsia do stent	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
distância stent-anastomose (mm)	40	50	70	50	60	60	70	60	70	50	30	40	40	20	30
liga Cr-Co	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
angioplastia balão em reestenose intra-stent	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
novas lesões coronarianas >75% pos-ATC	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
Pd2VE pre-stent - Pd2VE pós-stent	12>12	12>12	12>15	15>15	15>15	15>15	15>15	12>15	20>20	15>15	12>15	15>15	12>15	15>20	12>12
piora da FEVE	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
Δ ATC/RM (meses)	12	10	18	12	14	6	36	30	4	6	13	4	36	48	6
Δ Diag RIS/RM (meses)	8	1	16	8	4	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1
ATC completa	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO
no. vasos ATC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1

Tabela 4.7 - Resultados histopatológicos do grupo II

GRUPO-II															
ACHADOS EM H-E	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
espessamento-hialinose intimal	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
espessamento media	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM		SIM		SIM	SIM		SIM	SIM	SIM
proliferação musc. Lisa	SIM	SIM	SIM		SIM							SIM	SIM	SIM	SIM
proleiferação fibroblástica	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
infiltrado polimorfonuclear															
Neutrófilos															
infiltrado mononuclear	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM			SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Monócitos	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM				SIM					
Macrófagos	SIM		SIM	SIM	SIM	SIM		SIM		SIM	SIM	SIM		SIM	SIM
Linfócitos	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM				SIM				SIM	SIM
células gigantes/epitelióides	SIM	SIM	SIM	SIM								SIM		SIM	
alterações mixóides															
endotélio dentro da normalidade															

Tabela 4.8 -. Análise dos resultados histológicos de grupo II

Item	Freq. (%)	Valor p (Binomial)
Espessamento-hialinose intimal	14 (93,3)	<0,001 *
Espessamento media	12 (80,0)	0,018 *
Proliferação musc. Lisa	8 (53,3)	0,500
Proliferação fibroblástica	14 (93,3)	<0,001 *
Infiltrado polimorfonuclear	-	-
Neutrófilos	-	-
Infiltrado mononuclear	13 (86,7)	0,004 *
Monócitos	7 (46,7)	0,500
Macrófagos	10 (66,7)	0,151
Linfócitos	9 (60,0)	0,304
Células gigantes/epitelióides	6 (40,0)	0,304
Alterações mixóides	-	-
Endotélio dentro da normalidade	-	-

* significativo pelo teste Binomial, ao nível de 5%, quanto à proporção de presença do item

Figura 4.2. Corte histológico transversal de parede coronariana (aumento de 100X) .

Figura 4.3. Corte histológico transversal de parede coronariana com espessamento neointimal, proliferação fibroblástica, espessamento da camada média e proliferação muscular lisa (aumento: 100X).

Figura 4.4. Cortes histológicos transversais de parede coronariana evidenciando hialinização da camada íntima e média (aumento: 100X).

Figura 4.5. Cortes histológicos transversais de parede coronariana evidenciando mononuclear (aumento:100X)

Figura 4.6. Corte histológico transversal de parede coronariana evidenciando mononuclear com linfócitos, plasmocitos e macrófagos (aumento: 400X)

Figura 4.7. Corte histológico transversal de parede coronariana evidenciando células espumosas e macrófagos (aumento: 400X).

Figura 4.8. Cortes histológicos transversais de parede coronariana evidenciando mineralização distrófica em local de stent (aumento: 400X)

5. DISCUSSÃO

Ao longo da década de 90, quando iniciou-se a era do tratamento percutâneo com stents metálicos, houve consenso sobre as propriedades que uma prótese intravascular ideal deveria conter, pautando assim o desenvolvimento dos stent desde então (BENESTENT 1996):

- Alta opacidade a radioscopia
- Força radial
- Elasticidade radial
- Mínima variação de formato após expansão, com mínimo encurtamento
- Sistema de implante simples e de fácil manuseio
- Flexibilidade longitudinal
- Pequeno perfil com grande expansão
- Acessibilidade a ramos laterais
- Mínima indução a hiperplasia intimal
- Mínima indução a trombose
- Durabilidade e resistência a corrosão
- Baixo custo

Os stents atualmente utilizados não prevêm todas as propriedades acima, e neste contexto o objetivo deste estudo foi avaliar como a deficiência em algumas dessas propriedades contribuem para a falência dessa importante modalidade de tratamento da doença aterosclerótica intra-coronariana.

Foi intenção neste estudo analisar os stents provenientes da Medtronic, Driver, de moderada radiopacidade, desenho modular com hastes de espessura de 90 μm , alta flexibilidade, células com área de 2,1 mm^2 , relação metal-artéria de 13 a 19% avaliado no DRIVER Registry, 2005, subsequentemente avaliados stents procedentes da Biotronik, PRO-Kinect, de moderada-alta radiopacidade, desenho em dupla hélice com hastes de espessura de 77 μm , alta flexibilidade, células com área de 1,4 mm^2 , relação metal-artéria de 13% e avaliado pelo Trial PRO-HEAL Registry 2009. Ambos stents fabricados com superliga de composição química em porcentagem em peso Cromo 20%, Tungstênio 15%, Níquel 10% e Cobalto restante, diferindo pela cobertura com carbeto de silício amorfo por técnica de aspersão térmica presente no stent PRO-Kinect Biotronik. A literatura não esclarece os benefícios do recobrimento, STAMP 2008; INDOLFI 2009; DAHM 2009 relatam que uma cobertura hidrofílica de polímero ou cerâmica amorfa, conforme stents em estudo, pode

diminuir a trombogenicidade e a reação inflamatória local reduzindo a deposição de fibrina, plaquetas e leucócitos. TANAJURA 2004, relata que os stents revestidos com carbeto de silício gerando uma superfície amorfa apresentam resultados clínicos, angiográficos e ultrasonográfico semelhante aos não revestidos. Quanto à espessura das hastes JABARA 2009, sugere em experimentos in vitro que hastes com diâmetros de 65 μm apresentam menor tensionamento radial da camada íntima e média do vaso, e portanto, menor espessamento neointimal, menor reação inflamatória e menor reestenose intra-stent.

Amostra de stent original foi comparada com quatro amostras de stents biopsiados quanto à análise de superfície por microscopia de força atômica. Avaliando o valor da rugosidade em escala nanométrica, a face interna apresentava rugosidade média inferior à face externa, e em ambas as faces não havia valores de rugosidade média periódicas ou mesmo uniforme (Figura 5.1).

A- Gráfico de corte transversal em segmento da face interna da amostra 11 de stent. Em escala nanométrica não se evidencia periodicidade.

B- Gráfico de corte transversal em segmento da face externa da amostra 11 de stent. Em escala nanométrica não se evidencia periodicidade.

Figura 5.1. Gráficos de corte transversal em escala nanométrica da superfície interna e externa da amostra 11.

Imediatamente após o implante de uma prótese intra-coronariana ocorre séries de eventos conhecidos: deposição de fibrinogênio nas hastes do stent, reação inflamatória aguda com predomínio de infiltrado polinuclear nos primeiros dias, seguida de mononucleares (FARB, 1999), e por fim formação da neo-íntima (PALMAZ, 1988; SCHWARTZ, 1992).

BAIER 1969, relata que proteínas e células depositavam-se preferencialmente ao longo de irregularidades superficiais nas próteses em contacto com o fluxo sanguíneo. WANG 2008, descreve que a modificação em escala micrométrica por erosão química e recobrimento com TIO₂ melhora as propriedades de molhabilidade e anticoagulabilidade, SHENG 2008, relata que a deposição de nano-filmes de polietilamina e ácido hialurônico determina uma superfície mais suave com o aumento do número de camadas diminuindo a adesão plaquetária, finalmente CHOUDHARY 2006, descreve experimento *in vitro* de stents com rugosidade superficial em nanoescala, aferida por microscopia de força atômica, apresentando resposta endotelial e muscular lisa promissora. Os nossos achados experimentais *in vivo* sugerem que superfícies em escala nanométrica que apresentam fendas periódicas orienta o crescimento uniforme da endotélio das próteses, sugerindo menor indução a hiperplasia intimal e trombose (Figura 5.2).

Figura 5.2. Representação gráfica em corte transvesal de superfície com fenda periódicas.

Em casos cirúrgicos durante o procedimento de revascularização coronariana ressalta a ocorrência de espessamento anormal da parede do vaso por hiperplasia intimal, com redução do diâmetro da luz, naqueles pacientes com antecedentes de angioplastia com reestenose intra-stent, corroborando com os nossos achados da superfície dos stents que induzem a alterações histopatológicas.

A análise histopatológica dos indivíduos do Grupo II detectou a presença de infiltrado linfomononuclear em 13 indivíduos (86%, com significância estatística), sendo que foi identificado macrófagos em 10 indivíduos (66%), linfócitos em 9 (60%) e monócitos em 7 (46%), caracterizando um processo inflamatório crônico das artérias coronárias, indicando arterite crônica. Os nossos resultados experimentais histopatológicos foram evidenciados segundo a avaliação das lâminas dos indivíduos do Grupo II, exceção dos denominados 7 e 8 (Figuras 4.5 a 4.7). O processo inflamatório é intensificado quanto próximo do local de implante do stent, fato demonstrado nos exames histológicos dos pacientes biopsiados, 1, 4, 5 e 11. GOMES 2002; GOMES 2003 e FRAGOMENI 2005, descrevem em estudos com metodologia semelhante, presença de arterite com infiltrados inflamatório,

independentemente do tempo de implante. PALLERO 2010; WEXBERG 2008 e MESSER 1998, relatam que a presença dos stents estimulam a expressão de mediadores inflamatórios como ICAM e VCAM que estão associados à ativação da cascata do complemento conduzindo a resposta inflamatória crônica e levando reestenose intra-stent.

Concomitantemente o exame das lâminas histológicas dos indivíduos do Grupo II evidenciou espessamento da camada íntima com deposição de fibrocolágeno em 14 indivíduos (93%, com significância estatística) e espessamento da camada muscular em 12 indivíduos (80%, com significância estatística (Figuras 4.2, 4.3 e 4.4). Estudos indicam que ruptura da placa de ateroma com lesão da camada íntima e média na colocação do stent a altas pressões (Figura 5.3), exacerbam e cronificam as alterações histopatológicas, devido ao processo inflamatório com a redução dos níveis de NO, o aumento dos níveis de endotelina e consequentemente a maior proliferação neointimal e da musculatura lisa (GOMES 2002; GOMES 2003; FRAGOMENI 2005).

Figura 5.3. Secção transversal de artéria coronária demonstrando injúrias causadas pela expansão do stent. Seta branca ruptura da placa aterosclerótica e seta preta ruptura da camada média. (GOMES, 2003) (aumento: 20X)

Estabelecemos dois grupos de pacientes selecionados de uma amostragem de 30 indivíduos, provenientes do Departamento de Cirurgia Cardiovascular e Hemodinâmica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Araraquara SP, depois de avaliação clínica e complementar quanto ao risco cirúrgico. Este serviço de cirurgia cardiovascular realiza em média 15 procedimentos cirúrgicos ao mês e o serviço de hemodinâmica realiza em média 30 angioplastias com stent ao mês. Conforme relato de GOMES 2003, 6 a 13% das angioplastias serão revascularizadas cirurgicamente em um ano de seguimento, correspondendo a 17% do total de cirurgias realizadas em um ano. Se relacionarmos os números de procedimentos realizados nos serviços citados como também as incidências percentuais, veremos que nossa amostragem corresponde a seis meses de atividade do serviço de cirurgia cardiovascular e hemodinâmica da Santa Casa, o que traduz um valor significativo.

A análise seqüencial dos cateterismos de cada indivíduo do Grupo II demonstra tendência à piora da doença aterosclerótica coronariana com novas lesões obstrutivas críticas em 60% dos pacientes. Também detectada com significância estatística a piora da função cardíaca esquerdo avaliada pelo o aumento da PD2VE. HASSAN 2005, relata que pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com tratamento prévio com stents coronários têm maiores comorbidades, aterosclerose mais avançada e maior mortalidade cirúrgica, caracterizando fator independente de mau prognóstico.

A realização da angioplastia e da cirurgia de revascularização do miocárdio ocorreu no intervalo de tempo médio de 12 meses (4 a 48 meses), intervalo de tempo médio entre a realização da angioplastia e diagnóstico da reestenose intra-stent de 11 meses. YAMAJI 2010, em um monitoramento de 15 a 20 anos de angioplastias coronarianas com stent, utilizando a técnica de cineangiocoronariografia, sugeriu três fases pós-angioplastia; a fase de reestenose precoce em seis a doze meses, após fase de estabilização até o terceiro ano e depois de quatro anos uma nova fase de estreitamento, com aparecimento de novas lesões obstrutivas críticas, em concordância com as nossas avaliações.

Ao analisar as coronárias revascularizadas cirurgicamente em ambos os grupos, notamos que comparativamente um menor número de coronárias tratadas no Grupo II (média de 2; 1-4) em relação ao Grupo I (média de 3; 2-3), com percentagem inferior de revascularização completa, que pode ser definida como um número menor de pacientes cujas as coronárias que necessitavam de revascularização foram tratadas (Grupo I 86,7% e Grupo II 73,3%). Observando esses achados nos pacientes submetidos à angioplastia, o número de coronárias tratadas em média 1 (1-2) e salientando que 53% teve revascularização completa. HANNAN 2010, em análise do banco de dados do estado de Nova Iorque, com

aproximadamente 12.000 pacientes em 39 hospitais em 2003/2004 demonstrou que a revascularização incompleta realizada em 69% dos pacientes submetidos à angioplastia com stent, com incidência de maior risco de infarto do miocárdio e morte.

A implicância dos achados do nosso estudo quanto a evolução dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio após reestenose de stent coronariana ainda não está esclarecida. GAUDINO 2005, descreve menor patência dos enxertos venosos nos pacientes previamente tratados com stent. CHIKWE 2007, demonstra receio quanto a segurança e eficácia da cirurgia de revascularização do miocárdio em pacientes previamente angioplastados, e cita estudos do Reino Unido que demonstram maior mortalidade operatória de pacientes com stent. RAO 2008, refere que o uso prévio de stent coronariano foi associado à diminuição da sobrevida em dez anos, tanto maior em função do número de angioplastias, e também à diminuição da qualidade de vida dos pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio. O estudo Image refere que ocorre maior incidência de infarto do miocárdio, anginas instáveis necessitando de hospitalização e de revascularização do miocárdio no pré-operatório e no pós-operatório, com pior prognóstico cirúrgico em doentes diabéticos, com disfunção do ventrículo esquerdo, em pacientes submetidos a tratamento prévio com stents coronarianos (IMAGE 2008).

Nos stents biopsiados não foi encontrado nenhum sinal de infecção bacteriana. Na literatura especializada poucas informações estão disponíveis. Editorial de 2009 de Shoenkerman e Lundstrom cita três casos de infecção de stent coronariano, dois com aneurisma micótico e dois com stent convencional. Houve óbito em dois casos após cirurgia de emergência. A bactéria prevalente foi o *S. aureus* e o autor cita como provável fonte de infecção a contaminação no manuseio do stent (SHOENKERMANN 2009).

As alterações histopatológicas seguindo a rota experimental de análise da superfície em escala nanométrica das hastes dos stents e avaliação histológicas do endotélio em pacientes que apresentam reestenose conduzem sistematicamente a um quadro de arterite crônica.

6. CONCLUSÃO

- Existem fortes indicativos que a diminuição da espessura das hastes dos stents e o revestimento com carbetto de silício com rugosidade em escala nanométrica periódica, atenuam a resposta inflamatória e hiperplasia intimal conseqüentemente a reestenose intra-stent.
- A presença de arterite crônica do endotélio coronariano dectada por infiltrado inflamatório linfomononuclear e fenômenos de proliferação fibrocolagena, intensas nas camadas íntimas e médias da artéria coronária foi determinada com significância estatística. Os fenômenos de hiperplasia e infiltração inflamatória do endotélio foram evidenciados no local de implante.
- Nos pacientes do Grupo I, não submetidos à angioplastia com stents, o endotélio coronariano não apresentou alterações inflamatórias.
- Maior avanço da doença aterosclerótica coronariana, piora da função do ventrículo esquerdo incidem em pacientes do Grupo II, que apresentam reestenose intra-stent.
- Comparativamente maior número de artérias coronárias revascularizadas incidiram em pacientes submetidos à cirurgia sem stent prévio, aos que submetidos com stent prévio e aos que realizaram angioplastia

7. REFERENCIAS¹

ACC/AHA: **The American College Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)** update for Percutaneous Coronary Intervention, 2005.

BONETTI P.O., LERMAN L.O., LERMAN A. Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, v.23, Inflammation in a Atherosclerosis. **Nature**, v. 420, p. 868-74, 2002.

CASELLA F.O.A., CHAGAS A.C.P., et al., Inflamação e Aterosclerose: Integração de Novas Teorias e Valorização de Novos Marcadores. **Rev Bras Cardiol Invas**, v. 11(3), p. 14-19, 2003.

CASS: Coronary Artery Surgery study: A Randomized of Coronary Artery Bypass surgery. Quality of life in Patients Randomly assigned to treatment Groups. **Circulation**, p. 951-68, 1983.

CATÁLOGO DRIVER-MEDTRONIC

CATÁLOGO PRO-KINETIC –BIOTRONIK

CHIKWE J., et al., Safety and efficacy concerns regarding elective coronary artery surgery in patients with prior coronary stents. **Eur Heart J.**, v. 28, p. 1265–1271, 2007.

CHOI S.B., Chypher Coronary Stent and Risk of thrombosis. **CMAJ.**, v. 169(3), p. 18, 2003.

COLOMBO A., et al., Results of a consecutive series of patients receiving only antiplatelet therapy after optimized stent implantation: comparison of aspirin alone versus combined ticlopidine and aspirin therapy. **Circulation**, v. 95, p. 1145–1156, 1997.

DAHM J.B., et al., 7b-Clinical investigation into the observation that silicon carbide coating on cobalt chromium stents leads to early differentiating functional endothelial layer, increased safety and DES-like recurrent stenosis rates: results of the PRO-Heal Registry (PRO-Kinetic enhancing rapid in-stent endothelialisation). **Euro Intervent.**, v.4(4), p.502-8, 2009.

DUSSE L.M.S., VIEIRA L.M., et al. Revisão sobre Óxido Nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 9, p. 343-350, 2003.

EUROPEAN: European Coronary Surgery Study Group: Long Term Results of Prospective Randomized study of Coronary Artery Bypass Surgery in stable Angina Pectoris. **Lancet**, v. 2, p. 1173, 1982.

FARB A., SANGIORBI G., CARTER A.J., et al., Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. **Circulation**, v. 99, p. 44-52, 1999.

FAVAROLO R.G., Saphenous Vein Graft in the Surgical Treatment of Coronary Disease: Operative Technique. **JTCS.**, v. 58, p. 178, 1969.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

FDA: Public Health Web Notification. Information for Physicians on Sub-acute Thrombosis (SAT) and Hypersensitivity Reactions with use of the Cordis Chypher tm Coronary Stent, 2007.

FRAGOMENI L.S.M., et al., Revascularização Cirúrgica do Miocárdio em Pacientes com Stent Coronários. **RBCCV.**, v. 20(4), p. 371-76, 2005.

GAUDINO M., et al., Arterial versus Venous Bypass Grafts in Patients with in-Stent Restenosis. **Circulation.** v. 112, p. I-265-69, 2005.

GLAGOV S., et al., Compensatory Enlargement Human Atherosclerotic Coronary Arteries. **NEJM.**, v. 316, p. 371, 1987.

GOMES W.J., BUFFOLO E., Coronary Artery and Myocardial Inflammatory Reaction Induced by Intracoronary Stent. **RBCCV.**, v. 17(4), p. 293-98, 2002.

GOMES W.J., BUFFOLO E., Special Editorial: Coronary Stenting and Inaflamation. **RBCCV.**, v. 18(4), p. III-VII, 2003.

GORDON D., REIDY M.A., Cell Proliferation in Human Coronary Artery. **PNAS USA**, v.87, p. 4600-04, 1990.

GOTTLIEB M.G.V., BONAARDI G., MORIGUCCHI E.H., Fisiopatologia e Aspectos Inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, v. 15(3), p. 203-07, 2005.

GRUENTZIG R., et al. Nonoperative Dilatation of Coronary Artery Stenosis: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. **NEJM.**, v. 301, p. 61-68, 1979 .

GUTTERMAN D.D., Adventicia-dependent Influences on Vascular Function. **Am J Physiol.**, v. 27, p.H1265-72, 1999.

HACKAM G.D., ANAND S.S., Emerging Risk Factors for Atherosclerotic Vascular Disease: A Critical review of the Evidence. **JAMA.**, v. 290, p. 932-40, 2003.

HAIDOPOULUS M., et al., 14b-Development of an optimized electrochemical process for subsequent coating of 316 stainless steel for stent applications. **J Mater Sci.**, v. 17, p. 647-57, 2006.

HUEB W., et al., Five-Year Follow-Up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. **Circulation**, v. 115, p. 1082-1089, 2007.

IMAGINE INVESTIGATOR. **Impact of Previus Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty and/or Stenting Revascularization on Outcomes after Surgical Revascularization:** Insights from the Image Study.EHJ., v. 29(5), p. 673-679, 2008.

INDOLFI L., ET AL., 15b-Coating process and early stage adhesion evaluation of poly(2-hydroxy-ethyl-methacrylate) hydrogel coating of 316L steel surface for stent applications. **J Mater Sci.**, v. 20, p. 1541-51, 2009.

- JABARA R., ET AL., A third generation ultra-thin strut cobalt chromium stent: histopathological evaluation in porcine coronary arteries. **Euro Intervention**, v.5(5), p. 619-26, 2009.
- KETTELKAMP R., et al., Using the Risk of Restenosis as a Guide to Trial Ptitnts between Surgical and Percutaneous Coronary Revascularization. **Circulation**, V. 110, P. II50-II54, 2004.
- KORNOWSKI R., et al., Impact of Vessel size, lesion length and Diabetes Mellitus on Angiographic Restenosis Outcomes: Insighs from the Nirtop Study. **Acute Card Care**, v. 10(2), p. 104-10, 2008.
- LIN G.A., et al., Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. **Arch Intern Med.**, v.167(15), p.1604-9, 2007.
- LUCHER T.F., et al. Drug-eluting Stent and Coronary Trombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications. **Circulation**, v. 115(8), p. 1051-08, 2007.
- LUIZ L.P., FAVARATO D. Doença Coronária Crônica. **Arq Bras Cardiol.**, v. 72, p. 5-21, 1999.
- MORICE M.C., et al., A Randomized Comparison of a Sirolimus-eluting Stent with a Standart Stent for Coronary Revascularization. **NEJM.**, v. 346, p. 1773-80, 2002.
- NASHEF S.A., et al., EUROSCORE: European system for cardiac operative risk evaluation. **Eur J Cardiothorac Surg.**, v.16, p. 9-13, 1999.
- NOBRE, F.; SERRANO JR, C.J. **Tratado de Cardiologia**. 1.ed., Ed. Manole,, 2005, p.543.
- PALLERO M.A., et al., Stainless Steel Ions Stimulate Increased Thrombospondin-1-Dependent TGF-Beta Activation by Vascular Smooth Muscle Cells: Implications for In-Stent Restenosis. **J Vasc Res.**, v.22, p. 309-22, 2010.
- PALMAZ J.C., TIO F.O., SCHATZ R.A., et al., Early endothelialization of balloon-expandable stents: experimental observations. **J Intervent Radiol.**, v.3, p. 119-24, 1988.
- PEREIRA M.M., MANSUR H.S., **Biomateriais: Fundamentos e Aplicações**. 1.ed., Ed Cultura Medica, p.269, 2006.
- QUYUMI A.A. Endothelial Function in Healt and Disease: New Insighs into the Genesis of Cardiovascular Disease, **Am J Med.**, v.105, p.32S-39S, 1998.
- RAO C., et al., Does Previous Percutaneous Coronary Stenting Compromise the Long-Term Efficacy of Subsequent Coronary Artery Bypass Surgery? A Microsimulation Study. **Ann Thorac Surg.**, v. 85, p. 501-507, 2008.
- ROSS R., Atherosclerosis: An Inflammatory Disease. **NEJM.**, v. 340, p. 115-25, 1999.

SCHWARTZ R.S., HUBER K.C., MURPHY J.G., et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery: results in a porcine model. **J Am Coll Cardiol.**, v. 19, p. 267-74, 1992.

SERRUYS P.W., ET AL., Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial - Benestent Study Group. **J Am Coll Cardiol.**, v. 27(2), p. 255-61, 1996.

SERRUYS, P.W. et al., Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in select patients with coronary artery disease - Benestent II. **Lancet**, v. 352, p. 673-8, 1998.

SHENG W., et al., Study of bioactive nano-multiplayer films on medical stainless steel fabrication and haemocompatibility. **J Biomed Mater Res.**, v. 25(1), p. 108-12, 2008.

SHOENKERMAN A.B., et al., Coronary Stent Infections: A Case Series. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 73, p. 74-76, 2009.

SONES F. M. Jr., SHIREY E.K., et al., Cine coronary arteriography. **Circulation**, v. 20, p.773, 1959.

STAMPFL U., et al., 3b-Reduction of late in-stent stenosis in a porcine coronary artery model by cobalt chromium stents with a nanocoat of polyphosphazene (Polyzene-F). **Cardiovascular Intervent Radiol.**, v.31(6), p.1184-92, 2008.

STEINBERG D., LEWIS A., Cornner Memorial Lecture. Oxidative Modification of LDL and Atherogenesis. **Circulation**, v. 95, p. 1062-71, 1997.

TRIGWELL S., ET AL., 11b-Structural evaluation of radially expandable cardiovascular stents encased in a polyurethane film. **J Biomed Mater Res.**, v. 76(2), p. 241-50, 2006.

VETERANS: Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Eleven-year Survival in the Veterans Administration Randomized Trial of Coronary Bypass Surgery for Stable Angina. **NEJM.**, v. 331, p. 1333, 1984.

VIRMANY R., et al., Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-eluting Stent. Should We be Cautious? **Circulation**, v. 109(6), p. 701-5, 2004.

VOUTILAINEN S.M., et al. Angiographic 20 years follow up of 61 consecutive Patients with Internal Thoracic Artery Grafts. **Ann Surgery**, v. 229, p. 154, 1999.

WEITRAUB W.S., The Pathophysiology and Burden of Restenosis. **Am J Cardiol.**, v. 100(5A), p. 3K-9K, 2007.

ANEXOS

Anexo A

CTCV – Centro de Tratamento Cardiovascular e Torácica

PRONTUÁRIO DO PACIENTE

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Data Nasc.: / / Idade: anos meses Sexo: ☐ M ☐ F Convêno: ☐ SUS

☐: _____ Procedência: _____ Naturalidade _____

Estado Civil: ☐ Solteiro ☐ Casado ☐ Viúvo ☐ Divorciado

Profissão: _____

Religião: ☐ Católica ☐ Evangélica ☐ Testemunha de Jeová ☐ Kardecista ☐

Outra: _____

Clinico:

_____ Data: ____/____

2. HISTÓRIA CLÍNICA

Queixa e

H.M.A.:

Antecedentes Pessoais.

Sistema Nervoso: ☐ AIT ☐ AVC ☐ sequela _____ ☐ Crise Convulsivas ☐

Sistema Respiratório: ☐ DPOC ☐ Bronquite Crônica ☐ Enfisema ☐ Bronquite ☐ Asma ☐

Sistema Cardiovascular: ☐ IAM _____ ☐ HAS ☐ Febre Reumática ☐ Endocardite _____

☐ Doença Chagas ☐ ICC CF _____ (NYHA) ☐ Angina CF _____ (CCA) ☐ Arritmia Cardíaca _____ ☐

Tonturas ☐ Pre-síncope ☐ Síndrome ☐ TVP _____ ☐ DAP _____ ☐ Claudicação Intermitente ____-

_____ ☐ Isquemia critica/lesao trófica _____ ☐ Marcapasso _____ ☐ Cirurgia Cardíaca

Anterior □ ATC

anterior _____ ☐ Cirurgia Vascular Anterior

Sistema Digestivo: ☐ Úlcera ☐ Gastrite ☐ Colecistopatia ☐ Hérnia _____ ☐

Neoplasia_____

Anexo A

CTCV – Centro de Tratamento Cardiovascular e Torácica

Ritmo intestinal: ☐ 1xd ☐ Obstipado ☐ Acelarado ☐ _____ -

Sistema Endócrino: ☐ DM ID ☐ DM nID ☐ Dislipidemia ☐ Hipertireoidismo ☐ Hipotireoidismo ☐ Obesidade
☐ _____

Sistema Urinário: ☐ IRC ☐ ITU repetição ☐ Prostatismo ☐ _ -

Sistema Locomotor:

Outros: _____

Cirurgias anteriores: ☐ Safenectomia ☐ MID ☐ M IE ☐ Varizes ☐ Prostatectomia ☐ RTU ☐ Cirurgia Oftálmica

Outras: _____

Condições e Hábitos de Vida:

☐ Stress ☐ Consumo de drogas _____ ☐ Etilismo: ☐ Parou há _____ anos ☐ Ocasional
☐ Habitual ☐ Frequente

☐ Tabagista: ☐ Fumava _____ cig/dia durante _____ anos, parou há _____ anos _____ meses ☐ Fuma _____
cig/dia há _____ anos

Antecedentes Familiares

☐ HAS ☐ Dislipidemia ☐ DM ☐ ICO ☐ AVC

Medicações em uso: ☐ Nitrato ☐ AAS ☐ Clopidogrel ☐ cilostazol ☐ Estatina ☐ Varfarina ☐ Digoxina _____ cp/d

☐ Atenolol _____ mg/d ☐ Propranolol _____ mg/d ☐ Metoprolol _____ mg/d ☐ Carvedilol _____ mg/d ☐

Captopril _____ mg/d ☐ Enalapril _____ mg/d ☐ Losartana _____ mg/d ☐ HTC _____ mg/d

☐ Furosemida _____ mg/d ☐ Espironolactona _____ mg/d ☐ Amiodarona _____ mg/d ☐ Nifedipina _____ mg/d ☐

Diltiazem ☐ Anlodipino _____ mg/d

☐ Outros: _____

3. EXAME FÍSICO

Peso: _____ kg Alt: _____ m **Cabeça:** ☐ estase jugular ☐ sopro carótida ☐ D ☐ E ☐ tireóide:
_____ dentes: _____

Outros: _____

Tórax/Pulmões: ☐ sem alterações ☐ dispnéia _____/4+

ausculta: _____

Anexo A

CTCV – Centro de Tratamento Cardiovascular e Torácica

Outros: _____

Coração: FC: _____ bpm ☐ PA: mmss: _____/_____/____ mmHg ☐ Ictus: ☐ normal ☐ desviado para _____

ausculta: ☐ BCR ☐ NF ☐ sopros: _____

Abdomen: ☐ normal ☐ fígado palpável _____ cm RCD ☐ ascite _____/4+ ☐ obesidade _____/4+ ☐

palpação/ _____ ausculta: _____

Membros: pulsos: ☐ presentes ☐ e ☐ simétricos ☐ diminuído

☐ BD ☐ BE ☐ RD ☐ RE ☐ FD ☐ FE ☐ TPD ☐ TPE ☐ PD ☐ PE ☐ _____ ☐ ausente

☐ BD ☐ BE ☐ RD ☐ RE ☐ FD ☐ FE ☐ TPD ☐ TPE ☐ PD ☐ PE ☐ _____ perfusão ☐ normal ☐ diminuída

_____ ☐ lesão tróficas _____ varizes: ☐ MID

_____/4+ ☐ MIE _____/4+ ☐ edema: ☐ MID _____/4+ ☐ MIE _____/4+

Outros: _____

4. EXAME SUBSIDIÁRIOS

ECG (____/____/____): QRS: _____ s ☐ Sinusal ☐ FA ☐ Flutter atrial ☐ TSV ☐ FV ☐ TV ☐ BAV I ☐ BAV 2:1 ☐ BAV

II/ MI ☐ BAV II/ MII ☐ BAVT ☐ SAE ☐ SVE ☐ HVE ☐ BRD ☐ BRE ☐ BDASE ☐ ESSV ☐ ESV ☐ ARD ☐

ZI _____ ☐

RX de Tórax (____/____/____): AC: _____/4+ ☐ calcificação

aorta _____

Ergometria: (____/____/____)

VO2 _____

Holter: (____/____/____) FCmin _____ FCmed _____ FCmax _____ ☐

pausas > 2s _____

Ecocardiograma: (____/____/____) FE _____ % D _____ AE _____ mm Ao _____ mm DDVE _____ mm VDF _____ ml

PP/SIV _____ mm

Cateterismo Cardíaco Nº: _____ Data: ____/____/____ Hosp: _____ Medico: _____

Coronariografia: TCE: _____ % DA: _____ % Dg1: _____ % Dg2: _____ % CX: _____ %

Mg1: _____ % Mg2: _____ % VPE1: _____ % VPE2: _____ % Dglis: _____ % CD: _____ %

DPD: _____ % VPD: _____ %

Anexo A

CTCV – Centro de Tratamento Cardiovascular e Torácica

AMIE _____ % _____ ARE _____ % _____ PVSAO _____ % _____ PVSAO _____ % _____

PVSAO _____ % _____

Circulação

Colateral: _____ VE: _____

FE: _____

☐ IAo _____ ☐ EAo _____ ☐ IM _____ ☐ EM _____ ☐ IT _____ ☐ EP _____ ☐

Outros: _____

Manometria

	AD	VD	TP	CP	VE	AO
Sist						
PD1						
PD2						
Med						

Gradiente: ☐ VE/AO _____ mmHg ☐ AE/VE _____ mmHg ☐ VD/TP _____ mmHg ☐ apiceVE/ VSVE
_____ mmHg

ATC

anterior: _____

Outros:

_____ (____/____/____)

Outros _____ (____/____/____)

_____ 5. DIAGNÓSTICO:

6.CONDUTA: _____

Anexo B

Fator	Definições	Escore
fatores relacionados ao paciente		
idade	mais de 60(com piora a cada 5 anos)	1
sexo	feminino	1
doença pulmonar crônica	uso prolongado de broncodilatadores ou esteroides	1
ateriopatia extracardiaca	qualquer um dos seguintes: claudicação, oclusão de artéria carótidas ou estenose > 50%, intervenção prévia ou planejada na aorta abdominal, artérias periféricas ou carótidas.	2
disfunção neurológica	doença que afeta a deambulação ou nas atividades diárias	2
cirurgia cardíaca previa	requerendo a abertura do pericardio	3
creatinina sérica	>2,3 mg no pré-operatório	2
endocardite ativa	Na vigência de uso de antibióticos na data da cirurgia	3
estado critico no pré-operatório	qualquer um dos seguintes: taquicardia ventricular ou fibrilação ou morte subita abortada, massagem cardíaca pré-operatória, ventilação pré-operatória antes da chegada na sala de cirurgia, suporte inotrópico pré-operatório, balão intra-aórtico ou Insuf. Renal aguda pré-operatória(<10ml/min)	3
fatores relacionados ao coração		
angina instável	angina de repouso requerendo uso de nitratos até a chegada na sala anestésica	2
disfunção de ventrículo esquerdo	FE 30-50%	1
	FE <30%	3
infarto miocardio recente	< 90 dias	2
hipertensão pulmonar	pressão sistólica AP >60 mmHg	2
fatores relacionados à operação		
emergência	realizada antes da escala do proximo dia	2
outras cirurgias além da revascularização do miocárdio	outra cirurgia cardíaca ou em adição à revascularização do Miocardio	2
cirurgia na aorta torácica	para aorta ascendente, arco aórtico ou aorta descendente	3
CIV pós-infarto		4
		TOTAL

tabela 2. Grupos de risco de mortalidade do Euroscore.

Escore	Grupo
0 - 2	baixo risco
3 - 5	médio risco
> 6	alto risco
Euroscore % de risco	

Anexo C
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ARARAQUARA – UNIARA

Eu _____, RG _____, estado civil, _____, idade _____ anos, residente na _____, nº _____, bairro _____, cidade _____, telefone _____.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem por finalidade investigar as alterações causadas pelo stent (molinhas) nas coronárias e no coração, e suas implicações na evolução clínica, após a cirurgia de revascularização do miocárdio (ponte de safena)
2. Ao participar desse trabalho estarei contribuindo para o desenvolvimento de propostas para melhorar o uso dessas duas técnicas, melhorando assim, o atendimento dos pacientes.
3. Não haverá alteração da rotina da cirurgia de revascularização do miocárdio (ponte de safena), apenas uma pequena biopsia será realizada na coronaria que esta sendo tratada;
4. A minha participação como voluntário deverá ter a duração de 12 meses;
5. Durante a execução do projeto não será acrescentado riscos de qualquer natureza, uma vez que não haverá nenhuma alteração do tratamento usual que você receberia caso opta-se em não participar do estudo. Os riscos serão aqueles iguais a todo paciente submetido a revascularização do miocárdio (ponte de safena) tem recebendo o melhor tratamento possível que a técnica cirúrgica e a instituição permitem.
6. Os materiais coletados serão armazenados no serviço de cirurgia cardíaca e de anatomopatologia as Santa Casa de Araraquara;
7. Deverei voltar ao ambulatório todas as vezes que houver solicitação do médico ou dos pesquisadores desse projeto;
8. Os procedimentos aos quais serei submetido não provocarão danos morais, físicos, financeiros ou religiosos
9. Não terei nenhuma despesa ao participar desse estudo;
10. Poderei deixar de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo do meu tratamento.
11. Meu nome será mantido em sigilo, assegurado assim a minha privacidade e se desejar, deverei ser informado dos resultados dessa pesquisa;
12. Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, poderei entrar em contato com a equipe científica pelo telefone (16) 33032999 e 33032982;

Diante dos esclarecimentos prestados, concordo em participar do estudo
“Biocompatibilidade dos Stents Metálicos Coronarianos” na qualidade de voluntário.

Araraquara,.....de.....de

Assinatura do voluntário

Anexo D

Centro Universitário de Araraquara

Rua: Jd. Santa Helena, 1.500 - Centro - Araraquara - SP
CEP: 13507-300 - Fone: (16) 3301-7700

AAA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Parecer do projeto: nº. 1227/10

Título do Projeto: "Biocompatibilidade dos "stents" metálicos coronarianos".

Pesquisador responsável: Othon Amaral Neto

Orientador: Prof. Dr. João Manuel D. de Almeida Rollo

PARECER

O projeto de pesquisa "**Biocompatibilidade dos "stents" metálicos coronarianos**" referente ao Programa de Mestrado, sob sua responsabilidade e com a orientação do Prof. Dr. João Manuel D. de Almeida Rollo foi analisado por este Comitê.

O referido projeto tem como objetivo geral analisar a biocompatibilidade do "stents" metálicos coronarianos, correlacionando os achados histopatológicos de pacientes submetidos à angioplastia e os não submetidos à angioplastia.

A análise do referido projeto mostra que está devidamente instruído conforme as normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos, adequado às diretrizes da Resolução nº. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Ministério da Saúde).

Este Comitê apresenta **parecer favorável** e, sendo assim, o referido projeto está **APROVADO** para a sua execução.

Os autores, ao concluírem o trabalho, devem encaminhar, ao CEP UNIARA, o Relatório Final de Atividades, na íntegra, contendo os resultados e conclusões obtidas.

Araraquara, 17 de fevereiro de 2011.

Relator/Parecerista

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ARARAQUARA

Aprovado

Reunião

CEP

Coordenador(a)