

JOSÉ ROBERTO MAIELLO

***RELAÇÃO ENTRE A PROLIFERAÇÃO NEOINTIMAL E A
LESÃO INICIAL, EM PACIENTES PORTADORES DE STENT
CORONÁRIO, PELA ANGIOGRAFIA QUANTITATIVA.***

CAMPINAS

2004

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

JOSÉ ROBERTO MAIELLO

***RELAÇÃO ENTRE A PROLIFERAÇÃO NEOINTIMAL E A
LESÃO INICIAL, EM PACIENTES PORTADORES DE STENT
CORONÁRIO, PELA ANGIOGRAFIA QUANTITATIVA.***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas, da
Universidade Estadual de Campinas para obtenção
do título de Doutor em Clínica Médica Área de
Clínica Médica.*

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Arantes Nogueira

CAMPINAS

2004

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	M2812
V	EX
TOMBO BC/	59586
PROC.	36-P-117104
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	20/09/2004
Nº CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M281r Maiello, José Roberto
 Relação entre a proliferação neointimal e a lesão inicial, em
 pacientes portadores de stent coronário, pela angiografia quantitativa /
 José Roberto Maiello. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

 Orientador : Eduardo Arantes Nogueira
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
 de Ciências Médicas.

 1. Angioplastia. I. Eduardo Arantes Nogueira. II. Universidade
 Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado

Orientador(a): *Prof. Dr. Eduardo Arantes Nogueira*

Membros:

1. Prof. Dr. Jorge Roberto Buchler

2. Prof. Dr. Hudson Hubner Franca

3. Prof. Dr. Otavio Rizzi Coelho

4. Prof. Dr. Kleber Gomes Franchini

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/03/2004

DEDICATÓRIA:

A minha esposa e filhos, razões da minha existência, por todo amor, compreensão empenho e dedicação, em todos esses anos, na vida pessoal e profissional, a eles pertence esta tese.

Aos meus pais e irmãs pelo amor, admiração e incondicional apoio aos meus estudos.

A minha madrinha (in memoriam), que espiritualmente permanece ao meu lado.

Ao Prof. Dr. Eduardo Arantes Nogueira, meu orientador, mestre, amigo e companheiro, incansável incentivador, que exerceu sua função com dedicação e entusiasmo, sempre presente em cada parágrafo desta tese, meus mais profundos e comovidos agradecimentos pela sua presença constante e dedicação ilimitada.

CRÉDITOS

*Ao Prof. Dr. Eduardo Arantes Nogueira pela
análise estatística e confecção dos gráficos.*

*Ao Valdemir Nogueira pela digitação, formatação
e diagramação.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Eduardo M. R. Sousa, de quem tive o privilégio de aprender minha profissão.

Ao Prof. Dr. Hudson Hübner França pelos ensinamentos, estímulo e convivência fraterna ao longo de duas décadas.

Ao Prof. Dr. Jorge Roberto Büchler por todos os ensinamentos e oportunidades recebidas na minha formação profissional.

Aos Profs. Drs. Otavio Rizzi Coelho, Luiz Antonio K. Bittencourt e Kleber Gomes Franchini pelo inestimável apoio à viabilização da minha pós-graduação.

A todos meus ex-professores que me introduziram no gosto pela ciência.

Ao Valdemir Nogueira pelo valioso auxílio no armazenamento de dados e confecção desta pesquisa.

Ao engenheiro Pedro Mikail Neto por sua valiosa colaboração na elaboração da metodologia.

Aos médicos e funcionários do Laboratório de Hemodinâmica da Unicamp pelo imprescindível apoio, colaboração e amizade.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Hemodinâmica do Hospital Santa Lucinda pelo apoio e estímulo à realização desta pesquisa.

“Do ponto de vista da Medicina como arte, desempenha nobre papel quem traduz os hieróglifos da ciência para a linguagem plena do dia a dia”.

Sir Willian Osler

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xxvii</i>
ABSTRACT	<i>xxxi</i>
1- INTRODUÇÃO	35
1.1-Angioplastia transluminal coronária	37
1.2-Limitações da angioplastia com catéter balão	38
1.3-Emprego dos stents coronários	39
1.4-Técnica de liberação ótima dos stents	42
1.5-Mecanismos de reestenose	43
1.6-Hipótese e objetivos da pesquisa	47
2- CASUÍSTICA E MÉTODOS	49
2.1-Casuística	51
2.1.1-Critérios de inclusão	51
2.1.2-Critérios de exclusão	51
2.2-Métodos	51
2.2.1-Análise coronária quantitativa	51
2.2.2-Topologia dos segmentos analisados	55
2.2.2.1-Correção de amplificação	56
2.2.3-Medidas	56
2.2.3.1-Diâmetros	56
2.2.3.2-Comparação semi-quantitativa	58
2.2.3.3-Áreas	59
2.2.4-Estatística	62
3- RESULTADOS	63
3.1-Características clínicas	65
3.2-Características angiográficas	65
3.3-Características técnicas	67
3.4-Análise da angiografia coronária quantitativa	68
3.4.1-Análise habitual	68

3.5-Relação entre a proliferação pós-implantação de stent e a lesão inicial	70
3.5.1-Relação entre os pontos da PNT e PI	70
3.5.2-Relação entre os pontos da PNT e PNVP	72
3.5.3-Relação entre os pontos da PNT e PN	75
3.5.4-Relação entre os pontos da APNT e API	78
3.5.5-Relação entre os pontos da APNT e APIC	81
3.5.6-Relação entre APNT e APINC	84
4- DISCUSSÃO	89
5- CONCLUSÃO.....	97
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
7. ANEXOS.....	117

ACI	Área confluyente inferior
ACQ	Angiografia coronária quantitativa
ACS	Área confluyente superior
ACTP	Angioplastia coronária transluminal percutânea.
APNI	Área de proliferação neointimal inferior
APNS	Área de proliferação neointimal superior
APNT	Área de proliferação neointimal total
APT	Área da placa inicial
DLM	Diâmetro luminal mínimo
DR	Diâmetro de referência
DRI	Diâmetro de referência interpolado
GI	Ganho inicial
GIR	Ganho inicial relativo
GL	Ganho líquido
GLR	Ganho líquido relativo
PN	Proliferação neointimal não vinculada à placa
PNVP	Proliferação neointimal vinculada à placa
PO	Porcentagem de obstrução
PI	Placa inicial
PT	Perda tardia
PTR	Perda tardia relativa
RIS	Reestenose intra-stent
SPN	Ausência de proliferação neointimal
SPNVP	Ausência de proliferação neointimal vinculada à placa

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1 Algoritmo da comparação semi-quantitativa.....	58
Tabela 2 Dados clínicos	65
Tabela 3 Vaso obstruído	66
Tabela 4 Classificação da lesão inicial segundo ACC/AHA	66
Tabela 5 Classificação da lesão no reestudo segundo MEHRAN	66
Tabela 6 Stents coronários utilizados	67
Tabela 7 Características do stent e pressão de liberação	68
Tabela 8 Análise da angiografia quantitativa	69
Tabela 9 Relação entre PNT e PI quanto à reestenose	70
Tabela 10 Relação entre PNT e PI quanto ao diabetes	71
Tabela 11 Relação entre PNT e PI quanto ao sexo	71
Tabela 12 Relação entre PNT e PNVP quanto à reestenose	73
Tabela 13 Relação entre PNT e PNVP quanto ao diabetes	73
Tabela 14 Relação entre PNT e PNVP quanto ao sexo	74
Tabela 15 Relação entre PNT e PN quanto à reestenose	76
Tabela 16 Relação entre PNT e PN quanto ao diabetes	76
Tabela 17 Relação entre PNT e PN quanto ao sexo	77
Tabela 18 Relação entre APNT e API quanto à reestenose	79
Tabela 19 Relação entre APNT e API quanto ao diabetes	79
Tabela 20 Relação entre APNT e API quanto ao sexo	80
Tabela 21 Relação entre APNT e APIC quanto à reestenose	82
Tabela 22 Relação entre APNT e APIC quanto ao diabetes	82
Tabela 23 Relação entre APNT e APIC quanto ao sexo	83
Tabela 24 Relação entre APNT e APINC quanto à reestenose	85
Tabela 25 Relação entre APNT e APINC quanto ao diabetes	85
Tabela 26 Relação entre APNT e APINC quanto ao sexo	86

LISTA DE FIGURAS

	<i>PÁG.</i>
Figura 1 Mecanismos de reestenose	44
Figura 2 Padrões de reestenose intra-stent	46
Figura 3 Relação entre os pontos da proliferação neointimal total e da placa inicial ...	72
Figura 4 Relação entre os pontos da proliferação neointimal total e da proliferação neointimal vinculada à placa	75
Figura 5 Relação entre os pontos da proliferação neointimal total e da proliferação neointimal não vinculada à placa	78
Figura 6 Relação entre a área da proliferação neointimal total e a área da placa inicial	81
Figura 7 Relação entre a área da proliferação neointimal total e a área da placa inicial confluenta	84
Figura 8 Relação entre a área da proliferação neointimal total e a área da placa inicial não confluenta	87
Figura 9 Distribuição da proliferação neointimal total	88

RESUMO

No processo de reestenose, a proliferação neointimal parece estar associada à carga de placa inicial de acordo com estudos utilizando o ultrassom intravascular (IVUS). O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a placa inicial e a proliferação neointimal após implante de stent coronário, não recoberto, pela angiografia coronária quantitativa (ACQ).

Métodos: De junho de 1997 a junho de 2000, 26 pacientes consecutivos, 61% do sexo masculino, 35% diabéticos foram submetidos a cinecoronariografia com 21 a 586 dias após implante de stent coronário, com suspeita clínica de reestenose intra-stent. Para a análise dos angiogramas coronários, escolheu-se como centro dos segmentos analisados o locus médio do stent. Nós avaliamos: (1) a distribuição da proliferação neointimal total (PNT), da proliferação neointimal vinculada à placa (PNVP), da placa inicial (PI) e a confluência da placa inicial com a proliferação neointimal total ao longo dos contornos superior e inferior do vaso; (2) a área de proliferação neointimal total (APNT), a área da placa inicial (API) e suas confluências.

Resultados: A análise de regressão linear univariada mostrou uma significativa correlação entre PNT e PI ($r=0,66$, $p=0,0002$) e uma forte correlação entre PNT e PNVP ($r=0,89$, $p=0$). Análise de regressão univariada mostrou uma significativa correlação entre APNT e API ($r=0,63$, $p=0,0005$) e uma maior correlação entre APNT e APIC ($r=0,87$, $p=0$). Não existiu diferenças significativas nos resultados da análise de regressão entre os níveis binários dos fatores sexo, reestenose e diabetes.

Conclusão: Nosso estudo suporta o conceito de uma significante associação entre a proliferação neointimal que ocorre após o implante de stent e a placa inicial.

ABSTRACT

In the process of restenosis, neointimal proliferation appears to be associated with initial plaque, according to intravascular ultrasound studies. The purpose this study was to assess the relationship between initial plaque and neointimal proliferation after stent implantation using quantitative coronary angiography (QCA).

Methods: We select the data from 26 patients, 61 % males, 35 % diabetics, who had a second coronary angiogram done from 21 to 586 days after stent implantation for diagnostic investigation of chest pain. Coronary angiogram of same angiography views were analyzed taking the center of the image of the stent as common topographic landmark. We assess: (1) the distribution of abnormalities in the contours along the longitudinal length of the image correspondent to the neointimal proliferation (NP) and to the initial plaque (IP), and the distribution of initial plaque confluent (IPC) with the distribution of neointimal proliferation; (2) the area of neointimal (ANP), the area of initial plaque (AIP) and the area of plaque confluent with the neointimal area (AIPC).

Results: Univariate linear regression analysis showed a significant correlation between NP and IP ($r=0.66$, $p=0.002$) and strong correlation between NP and IPC ($r=0.89$, $p=0$). Univariate linear regression analysis showed a significant correlation between ANP and AIP ($r=0.63$, $p=0$) and a strong correlation between ANP and AIPC ($r=0.87$, $p=0$). There was no significant difference in results of regression analysis between the binary levels of the factors sex, restenosis and diabetes.

Conclusion: Our study support the concept of a significant association between initial plaque and neointimal proliferation growth after implantation of coronary stents.

1- INTRODUÇÃO

1.1-ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL CORONÁRIA

O desenvolvimento da angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) no homem teve origem em experiências realizadas por DOTTER e JUDKINS (DOTTER e JUDKINS, 1964). Em 1964 nos Estados Unidos, eles dilataram artérias periféricas refazendo o fluxo arterial no membro inferior de pacientes com estenose por aterosclerose, por meio de um sistema de cateteres coaxiais que produziam dilatação seqüencial por superposição, sendo esse método logo abandonado por ser traumático e trombogênico. Em 1974, Andreas Gruentzig, na Suíça, criou um balão inflável de polivinil não complacente, capaz de comprimir as lesões obstrutivas arteriais contra a parede do vaso refazendo a sua luz. Usou este dispositivo, inicialmente, para desobstruir percutaneamente artérias dos membros inferiores e, em 1976, após a sua miniaturização, realizou vários experimentos com sucesso em artérias coronárias de cães e cadáveres humanos (GRUNTZIG et al., 1976; CLARK, 1991). Em maio de 1977, dilatou artérias coronárias de pacientes submetidos a cirurgias de revascularização do miocárdio, utilizando um balão com diâmetro aproximado ao da artéria, auxiliado por Richard Myler, em São Francisco nos Estados Unidos. Finalmente, em 16 de setembro de 1977, na Suíça, GRUENTZIG (GRUENTZIG et al., 1978) dilatou, percutaneamente, com êxito a artéria coronária descendente anterior de um homem de trinta e oito anos com angina de recente começo por estenose concêntrica severa de paredes lisas, única e proximal nessa artéria. Estava inaugurada a aplicação rotineira da ACTP, método que revolucionou o tratamento de pacientes com cardiopatia isquêmica e que, nestes últimos vinte anos, vem oferecendo crescentes perspectivas terapêuticas.

Embora inicialmente restrita a pacientes com angina crônica estável com obstrução única não calcificada em segmento não tortuoso, pacientes com angina instável, doença em múltiplos vasos, disfunção do ventrículo esquerdo e infarto do miocárdio são hoje submetidos rotineiramente a revascularização percutânea com balão e outros dispositivos intracoronários.

1.2-LIMITAÇÕES DA ANGIOPLASTIA COM CATETER BALÃO

Alguns aspectos representam limitações importantes ao emprego do balão: (1) morfologias de alta complexidade (impedem uma indicação mais ampla); (2) estenoses residuais acima de 30 %; (3) oclusão aguda do vaso, fenômeno imprevisível na maioria dos casos, incidente em 3 a 5 % dos casos, responsável pelas complicações maiores e (4) reestenose coronária, que, pela prevalência e consequência que acarreta, representa talvez, o evento mais adverso na evolução da revascularização percutânea (ARNONI et al., 1986; ELLIS et al., 1988; HOLMES et al., 1988; DETRE et al., 1990, 1993; LINCOFF et al., 1992; NUNES et al., 1993; ABZAID et al., 1997).

O sucesso da angioplastia é bastante alto (92 % em média) com poucas complicações (MYLER et al., 1992). As principais causas de insucesso agudo são representadas por: trombose, dissecação e retração elástica, sendo esta última a mais freqüente.

A longo prazo, o benefício da angioplastia coronária com balão é limitado pela possibilidade de reestenose do segmento tratado, a qual ocorre em aproximadamente 25 a 30 % dos pacientes e, em casos mais desfavoráveis, até 45 a 55 % deles (MCBRIDE et al., 1988; CALIFF et al., 1991). Deste fenômeno dependem a recorrência da isquemia e suas consequências (angina, alteração dos testes funcionais e eventos maiores) e reexposição dos pacientes aos riscos das intervenções necessárias para o seu tratamento (SERRUYS et al., 1988; FOLEY et al., 1992). Reestenose pode ocorrer por vários fatores, incluindo retração elástica da artéria dilatada, formação de trombos mediado por plaquetas, proliferação de células musculares lisas e remodelação vascular. Quando a artéria desenvolve reestenose, ela é freqüentemente associada à isquemia miocárdica recorrente, que necessita de procedimentos de revascularização adicionais.

Para ampliar as indicações, melhorar o resultado angiográfico imediato e resolver o problema da oclusão aguda, sobretudo da reestenose, conceberam-se novos dispositivos e estratégias de dilatação como a aterectomia direcionada, aterectomia rotacional, laser e stents. Estas novas técnicas foram testadas experimentalmente e clinicamente, e à exceção dos stents, nenhuma delas mostrou-se superior ao balão.

Os estudos ERBAC (REFART et al., 1997) e BOAT (BAIM et al., 1998) foram os determinantes na redução da aplicação das técnicas de aterectomia e laser (< 1 %), coincidindo com a ascensão do desempenho dos stents.

1.3-EMPREGO DOS STENTS CORONÁRIOS

O uso da introdução percutânea de dispositivos protéticos para manter o lúmen de vasos sangüíneos doentes foi inicialmente proposto por Charles Dotter em 1964, quando ele considerou que o uso temporário de uma tira endovascular de um polímero de silicone poderia manter um adequado lúmen, após a criação de um caminho, no vaso ocluído previamente (DOTTER e JUDKINS, 1964). Dotter et al foram também os primeiros a utilizar a palavra “stent” na descrição de um dispositivo endoarterial, construído com um fio espiral tubular e colocado na artéria periférica de cães, de forma não cirúrgica (DOTTER, 1969).

A etimologia da palavra stent é controversa: ela tem sido associada a um dispositivo para manter enxertos de pele em posição, a um suporte para estruturas tubulares serem anastomosadas, e a uma impressão da cavidade oral feita por um dentista inglês, Charles Thomas Stent (1807-1885), que desenvolveu uma técnica para obter a impressão dos dentes e da cavidade oral (MULLIKEN e GOLDWYN, 1978; RUYGROK e SERRUYS, 1996). Stent, como é aplicado em dispositivos endovasculares, pode também ter sua origem do verbo stint, que significa restringir com certos limites.

Em 1983, dois relatos preliminares demonstraram a possibilidade da colocação de enxertos arteriais por catéteres e reacendeu o interesse na colocação de próteses endovasculares de forma não cirúrgica (DOTTER et al., 1983; CRAGG et al., 1983). Usando fios em espiral feitos de nitinol, Dotter et al (DOTTER et al., 1983) e Cragg et al (CRAGG et al., 1983) descreveram resultados encorajando a colocação endoluminal por catéter destes dispositivos em artérias de cães. O sucesso em manter o vaso pérvio por quatro semanas em cães não heparinizados estabeleceu o potencial para o uso no tratamento não cirúrgico da doença vascular e estimulou a experimentação com vários novos dispositivos.

Em 1985, o grupo de Gianturco (WRIGHT et al., 1985) relatou os resultados iniciais do implante de stents auto-expansíveis em cães. A idéia de um stent montado num balão para simultânea dilatação e liberação foi introduzida por Palmaz et al (PALMAZ et al., 1985). Em 1985, eles descreveram os resultados preliminares do implante de uma malha de aço inoxidável expandida por balão em artérias periféricas de cães.

Com o refinamento dos dispositivos, pequenos vasos puderam ser alcançados, e a aplicação desta tecnologia tornou-se possível para o sistema coronário. Roussel et al testaram um stent auto-expansível, feito com malha de aço inoxidável flexível, em artérias coronárias de cães (ROUSSEAU et al., 1987). Roubim et al (ROUBIN et al., 1987) e o grupo de Schatz (SCHATZ et al., 1987) relataram os resultados de dois modelos de stents também implantados em cães. A publicação destes dois estudos em um jornal cardiovascular, antes que na literatura radiológica, anunciou a introdução dos stents coronários no campo da medicina cardiovascular.

A experiência inicial do grupo de Rousseau (ROUSSEAU et al., 1987) com o implante de stent auto-expansível em artérias coronárias de cães estimulou o ímpeto de implantá-lo em uma artéria coronária humana com ateroma. O primeiro implante humano foi realizado por Jacques Puel (Toulouse, France) em 1986 (PUEL et al., 1987), acompanhado por Ulrich Sigwart (Lausanne, Switzerland) (SIGWART et al., 1987).

Subseqüentemente, o grupo de Sigwart relatou os resultados do implante de 24 stents de malha auto-expansíveis (Medinvent SA, Lausanne) em artérias coronárias de 19 pacientes (SIGWART et al., 1987). Embora tenha ocorrido trombose do stent em dois pacientes, nenhum caso de reestenose foi relatado de nove semanas a nove meses após o implante.

No início de 1986, 117 stents intravasculares auto-expansíveis, subseqüentemente chamados de Wallstent, foram implantados em artérias coronárias nativas ou em enxertos aorto-coronários em 107 pacientes (SERRUYS et al., 1991). Os resultados do acompanhamento a médio prazo desta primeira série foram moderados. Quatro pacientes morreram antes de repetir a angiografia, houve oclusão total de 27 stents em 25 pacientes (24 %); a taxa de reestenose tardia, naqueles que permaneceram patentes, foi de 14 % (PUEL et al., 1987) e a taxa de mortalidade total, em um ano, foi de 7,6 %.

Em dezembro de 1987, no Brasil, Souza et al implantaram o primeiro stent de Palmaz-Schatz em humano (SOUSA et al., 2001).

A despeito do desapontamento dos resultados iniciais, estes investigadores pioneiros estavam convencidos de que o stent coronário poderia tornar-se um padrão de modalidade terapêutica, em cardiologia intervencionista, com uma melhor definição das indicações clínicas, melhor seleção e adequado manuseio dos pacientes pré e pós-procedimento.

Estas convicções conduziram ao início de dois importantes estudos randomizados, comparando balão de angioplastia com stent coronário de Palmaz-Schatz eletivo: o europeu Belgium Netherlands Stent Trial (BENESTENT) (SERRUYS et al., 1994) e o norte americano Stent Restenosis Study (STRESS) (FISCHMAN et al., 1994), ambos com início de recrutamento de pacientes em 1991. Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados para submeter-se à angioplastia convencional com balão ou implante de stent de Palmaz-Schatz em lesões primárias de artérias coronárias nativas. Quinhentos e vinte pacientes (258 balão e 262 stent), todos com angina estável, foram recrutados no BENESTENT, e 407 (202 balão e 205 stent) pacientes, dos quais 47 % tinham angina instável, foram randomizados no estudo STRESS. Os resultados destes dois marcantes estudos demonstraram, conclusivamente, que a colocação eletiva de stent coronário reduz significativamente a incidência de reestenose angiográfica nas lesões de novo, curtas e em vasos de grande calibre. Entretanto, os pacientes submetidos a implante de stent apresentaram um aumento de complicações vasculares e sangramentos com uma permanência hospitalar maior. Paradoxalmente, os estudos BENESTENT e STRESS foram aceitos pelos clínicos como sendo totalmente positivos, a despeito de uma taxa de oclusão subaguda de 3,7 %, que foi maior do que com o balão de angioplastia.

Com a publicação dos resultados dos estudos BENESTENT e STRESS e a aceitação do stent coronário como uma promissora alternativa a angioplastia todos os esforços foram focados para melhorar as técnicas de implante e otimizar a terapia adjunta para minimizar as taxas de complicações. A trombose observada com os stents implantados experimentalmente em animais levou ao uso de uroquinase juntamente com heparina, aspirina, dipiridamol e warfarin nos primeiros implantes em coronárias humanas

(SIGWART et al., 1987). Apesar deste regime muito agressivo, a trombose permanecia um problema e a adição de dextran e sulfipirazona (SERRUYS et al., 1991) aumentou o número de agentes para sete, com inevitável aumento de sangramentos, complicações vasculares e aumento da permanência hospitalar. As altas taxas de oclusões precoces (SERRUYS et al., 1991; BLOCK, 1991) levaram à conclusão que os stents como corpos estranhos, deveriam ser altamente trombogênicos, e os investigadores desencorajaram-se em usá-los como um tratamento primário para estenoses da artéria coronária.

1.4-TÉCNICA DE LIBERAÇÃO ÓTIMA DOS STENTS

Colombo e seu grupo focaram a atenção sobre o modo de liberação e questionaram o dogma da natureza trombogênica intrínseca dos stents. Usando alta pressão adicional, com um balão de angioplastia não complacente, para total expansão do stent e guiado por ultra-som intravascular para otimizar a liberação, o regime de anticoagulação após a intervenção foi progressivamente diminuindo e, finalmente, parou com uma baixa taxa de oclusão e complicações vasculares (COLOMBO et al., 1995). Usando a estratégia de liberação de Colombo, um estudo multicêntrico Francês iniciou-se em 1992, para examinar a possibilidade da colocação de stents sem a utilização de antagonistas da vitamina K pós-procedimento e sem ultra-som mandatório (MORICE et al., 1995). Com terapêutica antiplaquetária combinada de aspirina-ticlopidina e heparina subcutânea de baixo peso molecular, eles observaram uma significativa redução na taxa de trombose subaguda. As observações de Neumann e col. (NEUMANN et al., 1996) de que as plaquetas eram preditoras de subsequente trombose no local do stent, deu suporte ao uso preferencial de antiplaquetários, ao invés de anticoagulantes após o procedimento. O benefício da terapêutica antiplaquetária combinada, comparado ao tratamento anticoagulante, foi confirmado pelo estudo prospectivo randomizado Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR), que mostrou que a terapia com aspirina mais ticlopidina reduz a incidência de hemorragia, complicações vasculares e eventos cardíacos (SCHOMIG et al., 1996).

Hoje, a terapia antiplaquetária completa, com aspirina mais ticlopidina ou clopidogrel (MEHTA et al., 2001), sem heparina subcutânea adicional e ultra-som, tornou-se rotina na prática clínica. Usando esta abordagem as taxas de oclusão aguda e

subaguda reduziram-se a níveis aceitáveis enquanto a procura por melhores agentes antiplaquetários continua.

1.5-MECANISMOS DE REESTENOSE

Reestenose definida como uma resposta cicatricial da artéria após uma injúria ocorrida durante ATCP (SCHOMIG et al., 1996) tem sido o principal obstáculo deste procedimento desde seu início há 25 anos. Vários estudos (SERRUYS et al., 1994; FISCHMAN et al., 1994; LANE, 1999; FAXON et al., 1999) têm mostrado uma menor taxa de reestenose com a utilização de stents, quando comparadas à angioplastia coronária com balão. Nos últimos cinco anos, houve um enorme crescimento do seu uso, sendo na atualidade utilizados em mais de 80 % dos casos de revascularização coronária percutânea.

A ampliação do uso dos stents tem levado a abordagem de lesões cada vez mais complexas, e a reestenose intra-stent (RIS) pode ocorrer em 10 a 50 % dos casos. Estima-se que tenha ocorrido em 150.000 pacientes, em 1999, somente nos E.U.A (DI MARIO et al., 2000). Conseqüentemente, a RIS tornou-se ultimamente tão importante quanto a reestenose pós ACTP.

Histologicamente, a RIS é diferente da reestenose pós angioplastia por balão (SCHWARTZ, 1994; MORENO et al., 1999; MACH, 2000). A reestenose pós angioplastia por balão envolve retração elástica, remodelamento negativo, trombose no local da injúria, proliferação de células musculares lisas e produção de excessiva matriz extracelular. Estes dois últimos processos contribuem para a formação neointimal (SCHWARTZ, 1994; MINTZ et al., 1996) (Figura 1).

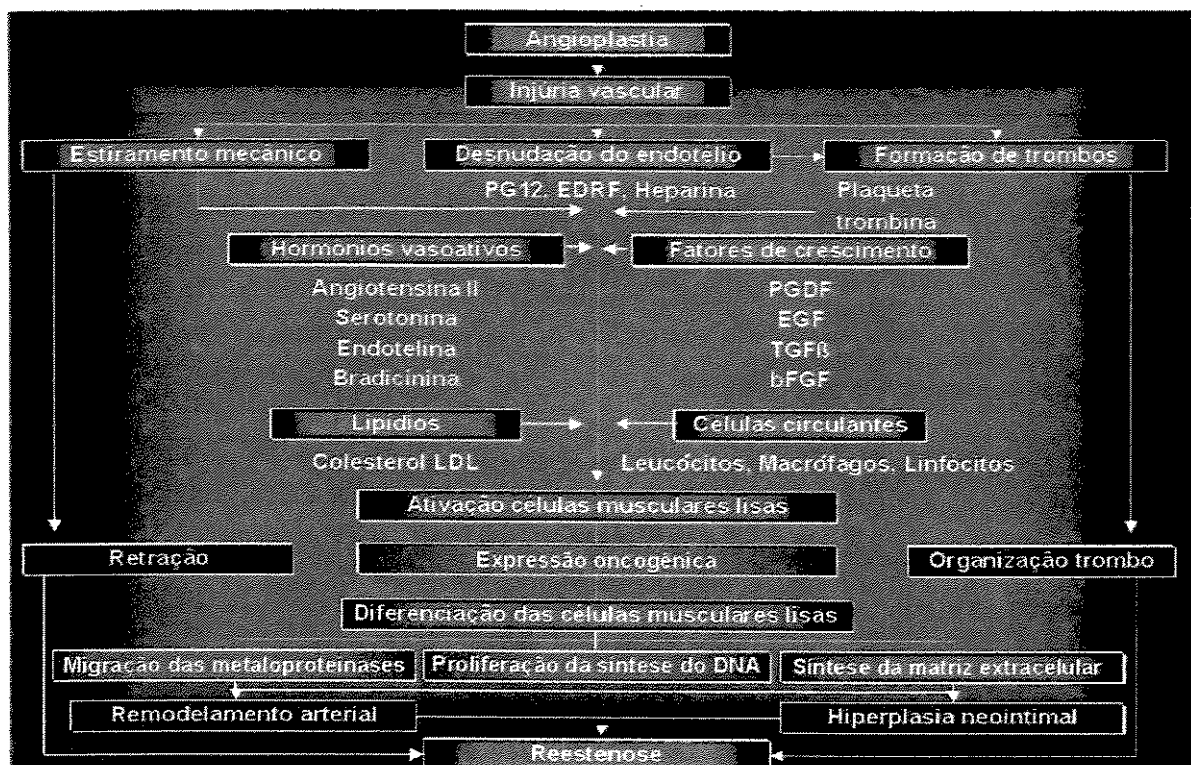


Figura 1-Mecanismos de reestenose.

Vários estudos sugerem que os stents eliminam a retração elástica e o remodelamento negativo e que a RIS é somente o resultado da proliferação neointimal (HOFFMANN et al., 1996; MUDRA et al., 1997; MACH, 2000). Isto tem estimulado as pesquisas para a patobiologia do processo de reestenose, as quais têm revelado interessantes achados que, certamente guiarão o seu manuseio clínico e a prevenção.

Hiperplasia neointimal é estimulada em modelos animais de acordo com a profundidade da penetração das estruturas do stent. A severidade dos danos ao vaso no segmento tratado com stent teve correlação com o espessamento neointimal e o diâmetro percentual da estenose (SCHWARTZ et al., 1992). É tentador extrapolar estes achados para a situação clínica e sugerir que as técnicas intencionais pós-dilatação de “oversizing” e pressões muito altas no balão poderiam resultar em aumento das taxas de reestenose. Ultra-som intravascular poderia ser realizado para determinar a pressão ideal de insuflação do balão e otimizar a expansão do stent com o mínimo de trauma para o vaso.

Os eventos iniciais após a injúria aguda da intervenção diferem entre as lesões submetidas à angioplastia com balão e as tratadas com stents (CARTER et al., 1994; EDELMAN e ROGERS, 1996). O componente celular inflamatório tem um papel muito maior em lesões tratadas com stent do que nas tratadas somente com balão e o grau de formação neointimal e a taxa de proliferação de células musculares lisas é proporcional ao envolvimento inflamatório inicial (ROGERS e EDELMAN, 1995; EDELMAN e ROGERS, 1996).

O balão de angioplastia aplica uma força transitória na parede do vaso, mas um stent implantado produz uma força permanente. Isto provoca uma resposta inflamatória crônica na média, a qual pode resultar em um estímulo prolongado para formação neointimal (VAN BEUSEKON et al., 1995).

A maior diferença aparente entre balão de angioplastia e stent pode também ser a mais crítica. A presença de um corpo estranho na luz de um vaso serve como estímulo para a hiperplasia neointimal e o desenho do stent e sua composição podem influenciar grandemente este processo, como tem sido demonstrado em modelos animais (ROGERS e EDELMAN, 1995; ALT et al., 1997). Em vasos tratados com stent articulados, o padrão de perda do lúmen não é uniforme ao longo do stent, mas aumenta significativamente na articulação central (PENN et al., 1992; IKARI et al., 1995; HOFFMANN et al., 1996). Quando dois stents são colocados em seqüência sem sobreposição, não ocorre correspondente acúmulo de tecido (EDELMAN e ROGERS, 1996). A presença de uma ponte dando um grau de liberdade para o stent parece contribuir para o processo de reestenose, indicando que o desenho pode afetá-la. A baixa eletropositividade do metal do stent também parece contribuir para a proliferação neointimal (HEHRLEIN et al., 1995).

O implante do stent induz a produção de uma proliferação neointimal. A camada tissular que se forma acima das estruturas do stent em humanos, que pode se analisada usando para sua retirada um aterótomo, é relativamente acelular e composta predominantemente por matriz extracelular (CHUNG et al., 1996). Isto é similar ao que ocorre em modelos animais, nos quais a maior parte da atividade celular tardia em vasos tratados com stent pode ser encontrada nas áreas imediatamente ao redor e sob a estrutura do stent (EDELMAN e ROGERS, 1996).

A RIS está associada ao diabetes (MITTAL et al., 1997; ABIZAID et al., 1998) e ao comprimento da lesão (BAUTERS et al., 1998). Variáveis relativas ao procedimento também têm sido implicadas. Por exemplo, o comprimento do stent, o número de stents utilizados, vasos de pequeno calibre, vasos ocluídos, lesões ostiais e enxertos venosos estão associados ao aumento da taxa de RIS (SIRNES et al., 1996; KASTRATI et al., 1997; ELEZI et al., 1998; KOBAYASHI et al., 1999; DANGAS et al., 2000; HEIDLAND et al., 2001). O diâmetro luminal mínimo pós-procedimento é também um importante e bem documentado preditor de RIS (FITZGERALD et al., 2000).

A RIS foi classificada com base no comprimento da reestenose em relação ao comprimento do stent (MEHRAN et al., 1999). Quatro tipos de RIS foram definidos: I) focal (<10mm); II) difusa (RIS > 10mm sem ultrapassar os limites do stent); III) proliferativo (RIS > 10mm estendendo-se para fora do stent); e IV) RIS oclusiva. O tipo I foi subdividido em I-A, I-B, I-C e I-D de acordo com a localização no stent (Figura 2).

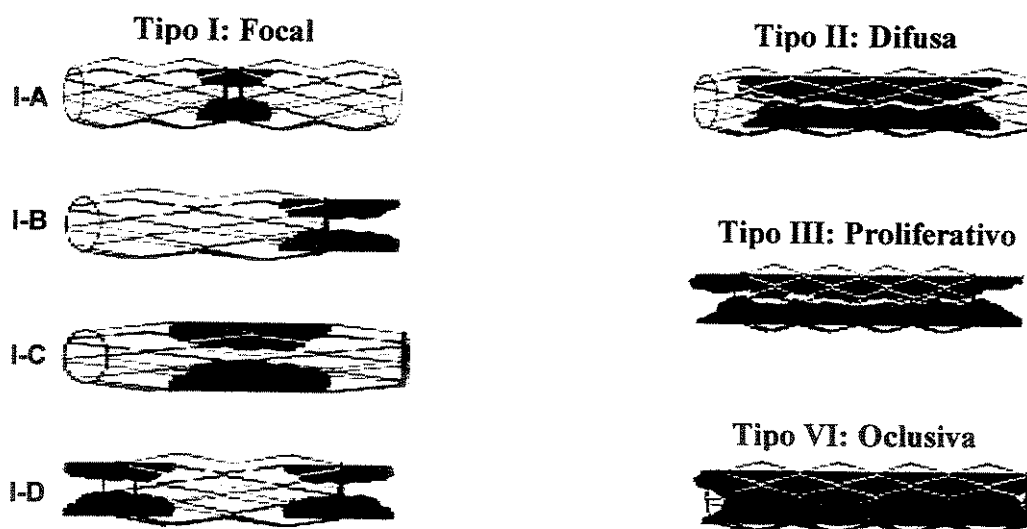


Figura 2-Padrões de reestenose intra-stent.

Um tipo adicional de RIS foi sugerido, é a RIS agressiva definida como RIS, que é maior ou mais severa que a lesão original. Este tipo costuma ter um pior prognóstico, com sintomas mais intensos e altas taxas de infarto do miocárdio (GOLDBERG et al., 2001).

Embora os stents tenham reduzido as taxas de reestenose em artérias coronárias, quando comparadas com a angioplastia com balão, a RIS continua sendo uma limitação desta técnica e um enorme problema clínico. Ensaios clínicos para a prevenção da RIS falharam em demonstrar uma significativa redução das taxas de reestenose, excetuando-se a terapia com radiação intracoronária e, recentemente, os stents que liberam drogas (WAKSMAN et al., 2000; HONDA et al., 2001; SOUSA et al., 2001).

Talvez a falha nesses estudos deva-se ao limitado entendimento do processo da RIS e ao fato do foco estar preferencialmente nas alterações pós-implante do stent e não na morfologia e biologia da lesão pré-intervenção. Portanto, a relação da lesão inicial, antes do implante do stent, com a hiperplasia neointimal pode representar um dado importante para a compreensão da reestenose.

1.6-HIPÓTESE E OBJETIVOS DA PESQUISA

A presente pesquisa baseia-se na análise angiográfica da placa inicial e da proliferação neointimal após implante de stent coronário.

A hipótese desta investigação é a de que haja uma maior proliferação neointimal no local da placa inicial.

Para testar esta hipótese tivemos como objetivo, numa série consecutiva não selecionada de pacientes, analisar pela angiografia coronária quantitativa:

- A distribuição e a área da placa inicial
- A distribuição e a área da proliferação neointimal
- Áreas confluentes

*CASUÍSTICA E
MÉTODOS*

2.1-CASUÍSTICA

Constituíram a casuística desta pesquisa, 26 pacientes portadores de stent coronário com quadro clínico ou laboratorial de insuficiência coronária, que foram submetidos à cinecoronariografia com suspeita de RIS, incluídos prospectivamente e de forma não randomizada, no período de junho de 1997 a junho 2000, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), em São Paulo.

2.1.1-Critérios de inclusão

- sintomatologia clínica.
- evidência objetiva de isquemia miocárdica: por alteração no ECG, alterações do segmento ST no teste de esforço ou defeitos reversíveis de perfusão na cintilografia do miocárdio.

2.1.2-Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de stent em enxerto arterial ou ponte de veia safena.
- Pacientes reestudados com tempo inferior a 21 dias do implante do stent.

2.2-MÉTODOS

2.2.1-Análise coronária quantitativa

O método utilizado para angiografia quantitativa coronária foi desenvolvido *ad hoc* para este projeto levando em consideração as condições materiais disponíveis e os objetivos do projeto a serem alcançados. Basicamente, as angiografias foram projetadas e amplificadas de 5 a 7 vezes para a obtenção dos contornos coronarianos (ou silhuetas coronarianas) a partir de três grupos básicos de imagens (SCOBLIONKO et al., 1984):

- (1)imagens angiográficas anteriores à dilatação
- (2)imagens angiográficas da colocação do stent
- (3)imagens angiográficas do reestudo

Os contornos projetados e ampliados foram digitalizados em matriz de 400 x 400 pixels em formato Sun Raster, utilizando a placa de captura Miro DC-30 num microcomputador PC com processador AMD K6-2 500MHz. (MIKAIL, 1993). Utilizou-se dimensões longitudinais nas três fases. Também foram semelhantes as proporções entre o segmento completo e o segmento do stent.

Considerando-se a arteriografia coronária como uma projeção de um corpo cilíndrico tridimensional, como é a artéria coronária, no espaço bidimensional, desenvolveu-se um programa baseado em scripts no ambiente Mathematica (versão 4.1) para determinar a função diâmetro correspondente a 50 seções de cada segmento coronariano em estudo (NOGUEIRA, 2003). Basicamente, os elementos essenciais são dois contornos da projeção bidimensional e uma linha central de referência obtida a partir de segmentos considerados normais, precedendo e sucedendo o segmento lesionado (REIBER et al., 1984; BROWN et al., 1997; TOMMASINI et al., 1999; GREESPAN et al., 2001). Como em segmentos longos, há uma significativa diferença destes diâmetros, face ao estreitamento natural da artéria; costuma-se determinar os 2 contornos hipotéticos do que seria o vaso sã (REIBER et al., 1991). Estes elementos estão presentes nos principais programas de quantificação coronária que já foram publicados e que são comercialmente disponíveis.

Para esta análise quantitativa utilizamos a seguinte seqüência:

- (1) criação de contornos hipotéticos por interpolação polinomial das extremidades normais dos 2 contornos originais.
- (2) criação de uma linha central aos novos contornos de referência.
- (3) subdivisão da linha central em 49 segmentos com comprimento de arco iguais, delimitados por 50 pontos.
- (4) criação de segmentos ortogonais, a cada um dos 50 pontos, para determinação dos diâmetros de referência dos contornos interpolados e dos respectivos contornos originais.

Detalhes do método estão apresentados nos quadros 1 a 3.

Quadro 1

Angiograma coronário é amplificado 5 vezes e digitalizado por tracejamento manual. Estes dados são transformados analiticamente em duas funções splines, já que as irregularidades de seus contornos são difíceis de modelar com polinômios simples:

$$f(is) \text{ e } f(ii)$$

As extremidades proximais e distais das silhuetas, correspondentes a regiões aparentemente sem lesão, são conectadas por interpolação polinomial, recriando-se o que seria o segmento arterial normal do paciente antes do desenvolvimento da doença.

Criam-se então dois polinômios:

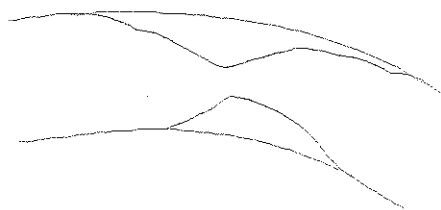
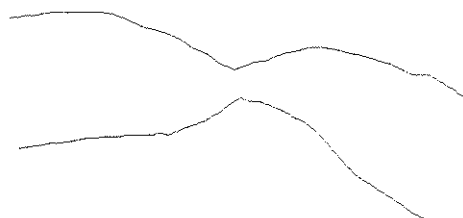
$$f(x) \text{ e } g(x)$$

Determina-se uma linha central dentro do novo segmento, eqüidistante das bordas por manipulação algébrica polinomial, criando-se um terceiro polinômio:

$$\frac{f(x) - g(x)}{2} + g(x) = h(x)$$

Para uniformização dos cálculos subseqüentes, os três polinômios foram também transformados em splines:

$$f(es) \text{ e } f(ei)$$



Quadro 2

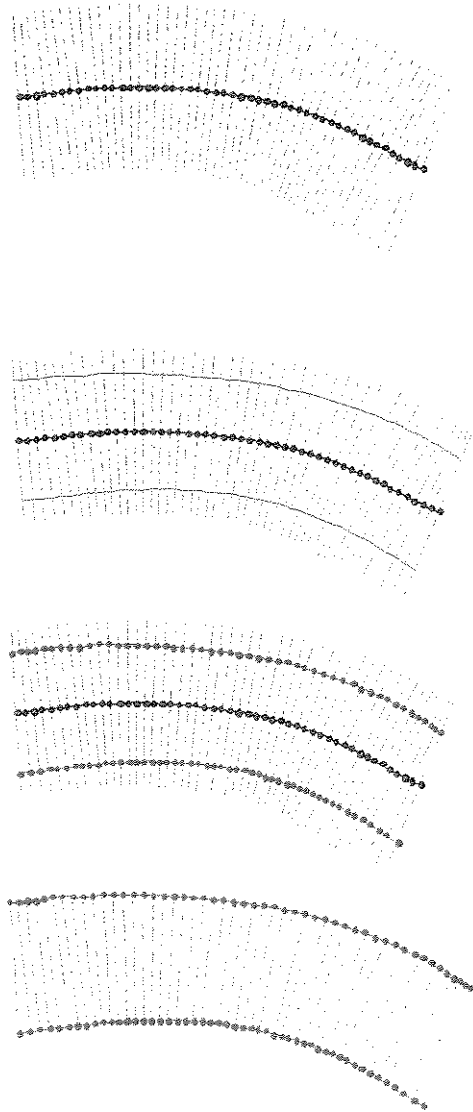
A linha central foi, então, subdividida em 50 pontos equidistantes. As linhas tangentes a esses pontos foram determinadas a partir das suas respectivas funções derivadas:

$$\frac{d}{dx} h(x)$$

Determinou-se então, uma linha ortogonal a cada derivada.

A solução numérica (raiz) entre cada linha ortogonal com cada função spline (superior e inferior) correspondeu aos pontos de intersecção destas linhas ficando assim determinados 50 pontos no contorno superior e 50 pontos no contorno inferior.

Os segmentos, conectando respectivamente os pontos do contorno superior e inferior, correspondem aos diâmetros do contorno arterial hipotético sem doença. O conjunto destes segmentos corresponde à chamada função de diâmetro (diameter function).

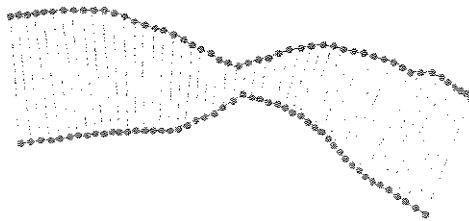
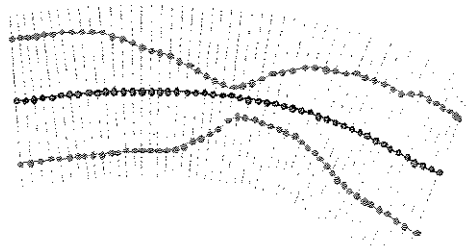


Quadro 3

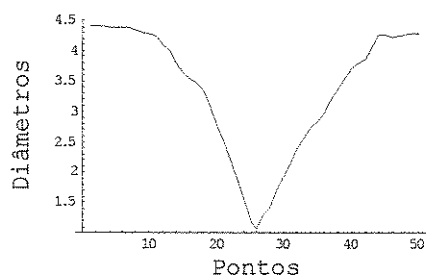
A raiz entre cada linha ortogonal com cada função spline (superior e inferior) do contorno interno correspondeu aos pontos de intersecção destas linhas, ficando assim determinados 50 pontos do contorno superior e 50 pontos do contorno inferior.



Os segmentos, conectando respectivamente os pontos do contorno superior e inferior, correspondem aos diâmetros do contorno arterial angiográfico do paciente.



Diâmetros do contorno arterial em função dos pontos longitudinais (função diametral).



2.2.2-Topologia dos segmentos analisados

Para análise, escolheu-se como centro dos segmentos analisados o locus médio do stent, incluindo-se uma porção pré-stent e uma porção pós-stent. Portanto, os contornos da lesão inicial e do reestudo foram alinhados pelos centros dos stents.

Como as imagens da lesão inicial carecem necessariamente de stents, suas porções inicial e final foram determinadas pela comparação com a imagem da liberação dos stents.

2.2.2.1-Correção de amplificação

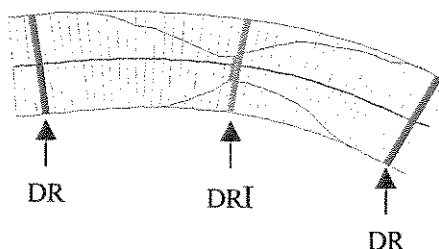
Corrigiu-se a amplificação da imagem de cada segmento arterial pelo mesmo fator capaz de corrigir a amplificação do cateter guia de angioplastia cujo diâmetro real era conhecido.

2.2.3-Medidas

2.2.3.1-Diâmetros

As medidas fundamentais foram os comprimentos dos segmentos, os diâmetros interpolados e os diâmetros da silhueta angiográfica. Deles, foram derivadas as medidas habituais da angiografia coronária quantitativa (ACQ).

Diâmetro de Referência (DR): É o diâmetro do segmento normal anterior à lesão. Se indisponível, toma-se o segmento correspondente à função diametral ou o segmento distal à lesão.



Diâmetro de Referência Interpolado (DRI): É o diâmetro do segmento arterial normal correspondente ao segmento arterial angiográfico, determinado pela função diametral.

Ganho imediato (GI): representa a ampliação completa do diâmetro mínimo da luz, em milímetros, após a liberação ótima do stent, sendo calculado como a diferença entre o diâmetro luminal mínimo, após o implante do stent (DLM2) e o diâmetro luminal mínimo pré-implante do stent (DLM1):

$$GI = DLM2 - DLM1$$

Ganho imediato relativo (GIR): representa o ajuste do ganho imediato em relação ao diâmetro de referência do vaso alvo. É obtido pela divisão do ganho imediato (GI) pelo diâmetro de referência do vaso alvo após o implante do stent (DR2):

$$GIR = GI \div DR2$$

Perda tardia (PT): representa a perda do diâmetro mínimo da luz no segmento angiográfico tardio. É calculada pela diferença entre o diâmetro luminal mínimo, após o implante do stent (DLM2) e o diâmetro luminal mínimo no reestudo (DLM3), expressa em milímetros:

$$PT = DLM2 - DLM3$$

Perda tardia relativa (PTR): representa o ajuste da perda tardia da luz, em relação ao diâmetro de referência no reestudo (DR3). É calculada pela divisão da perda tardia da luz (PT) pelo diâmetro de referência no reestudo (DR3):

$$PTR = PT \div DR3$$

Ganho líquido (GL): representa o benefício global obtido com o implante do stent, em relação ao diâmetro da luz ao final do período de consolidação da intervenção. É calculado por meio da diferença entre o ganho imediato (GI) e a perda tardia (PT), sendo expresso em milímetros:

$$GL = GI - PT$$

Ganho líquido relativo (GLR): representa o ajuste do ganho líquido (GL), em relação ao diâmetro de referência tardio do vaso alvo. É calculado por meio da divisão do ganho líquido (GL) pelo diâmetro de referência no reestudo (DR3).

$$GLR = GL \div DR3$$

2.2.3.2-Comparação semi-quantitativa

Para comparação semi-quantitativa da distribuição das alterações dos contornos, superior e inferior, dividiu-se os segmentos em 100 pontos e em cada ponto foi realizado o seguinte algoritmo:

Tabela 1-Algoritmo da comparação semi-quantitativa.

Estudo Inicial	Reestudo	Resultado
Normal	Normal	SPN
Normal	Proliferação	PN
Placa (inicial)	Normal	SPNVP
Placa (inicial)	Proliferação	PNVP

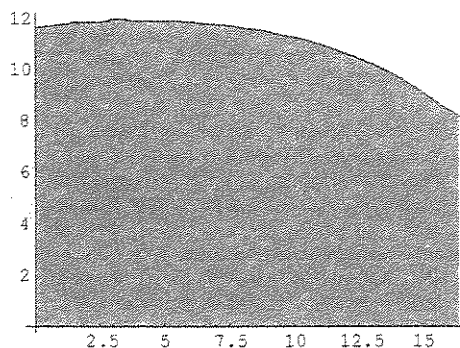
SPN: Ausência de proliferação neointimal, **PN:** Proliferação neointimal não vinculada à placa, **SPNVP:** Ausência de proliferação neointimal vinculada à placa, **PNVP:** Proliferação neointimal vinculada à placa.

2.2.3.3-Áreas

Determinou-se o valor das áreas das placas, das áreas de proliferação neointimal e das áreas confluentes.

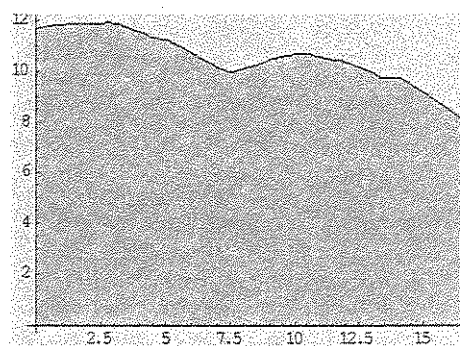
Para cálculo das áreas de proliferação superior integrou-se a função spline externa superior:

$$\int_a^b f(es) des$$



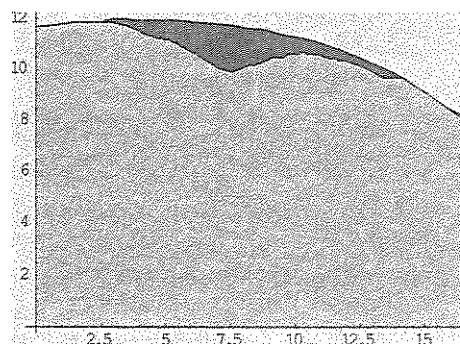
Em seguida, integrou-se a função spline interna superior:

$$\int_a^b f(is) dis$$

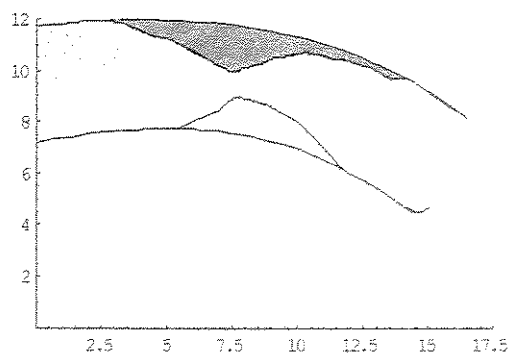


A área de proliferação superior foi obtida com:

$$\int_a^b f(ii) dii - \int_a^b f(ei) dei$$

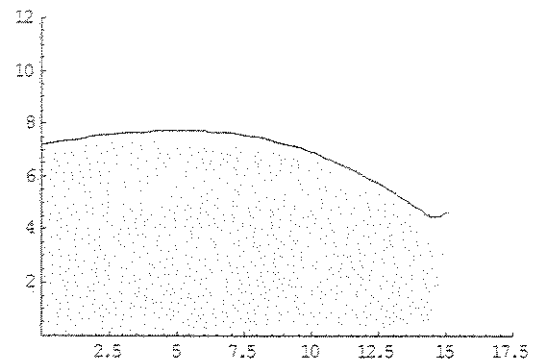


Área calculada...



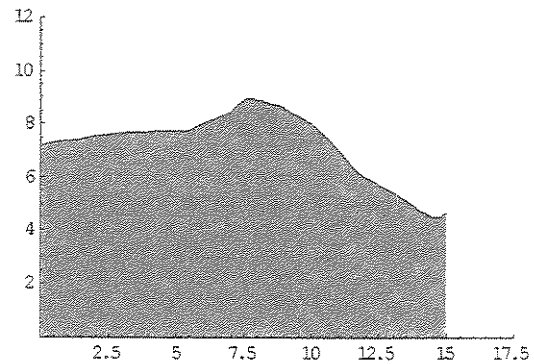
Para cálculo das áreas de proliferação inferior integrou-se a função spline externa inferior:

$$\int_a^b f(ei) dei$$



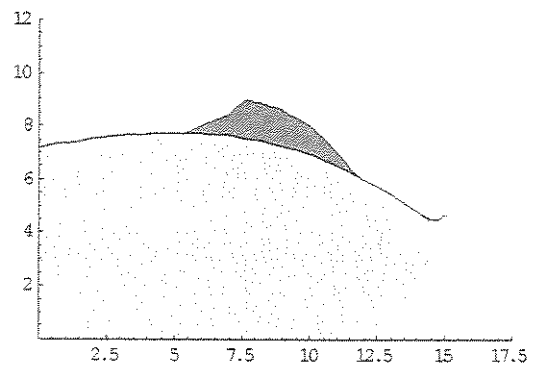
Em seguida, integrou-se a função spline interna inferior:

$$\int_a^b f(ii) dii$$

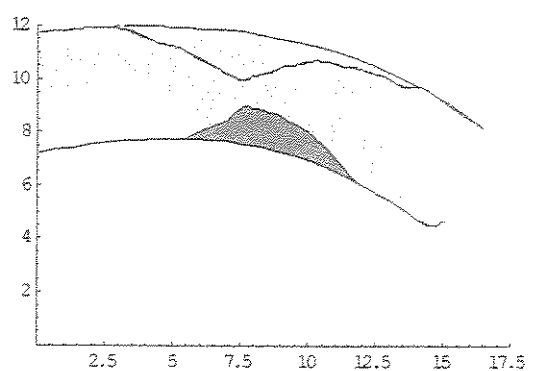


A área de proliferação inferior foi obtida com:

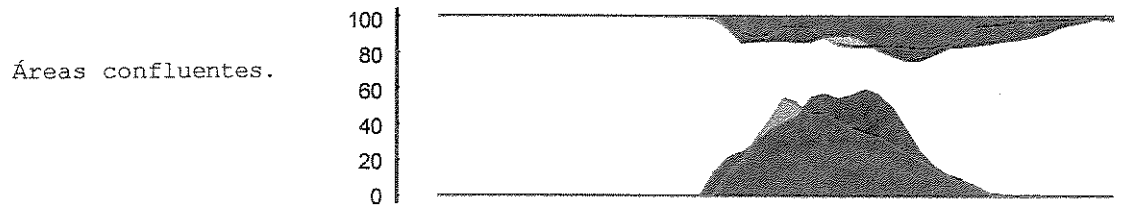
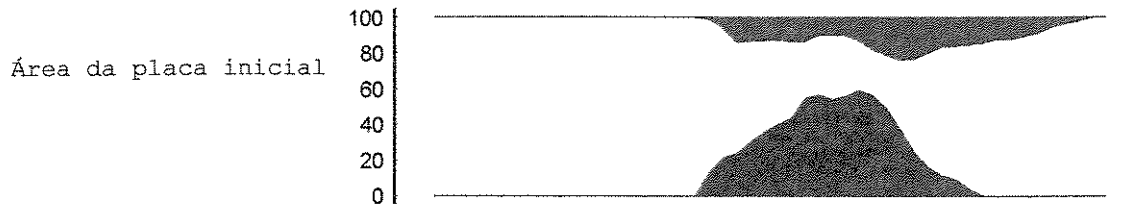
$$\int_a^b f(ii) dii - \int_a^b f(ei) dei$$



Área calculada...



Para calculo das **áreas confluentes** foi desenvolvida uma rotina computacional com código do programa Mathematica versão 4.1.



2.2.4-Estatística

Análise dos Dados

Os dados foram expressos de forma paramétrica. Para variáveis numéricas, determinou-se a média e o desvio padrão. Para a comparação entre duas variáveis numéricas utilizou-se do teste “t de Student” e para as nominais, a análise do χ^2 .

Escolheu-se como significativos os resultados com probabilidade igual ou menor que 0,05.

Para testar a relação entre a proliferação neointimal e a placa inicial utilizou-se de análise da regressão linear.

Para a realização dos cálculos numéricos de análise da angiografia quantitativa utilizou-se do software Mathematica versão 4.1.

A análise estatística foi realizada com os programas S-Plus versão 6.1 e Stata versão 6.0.

3- RESULTADOS

3.1-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Esta série foi composta por 26 pacientes, cujas características clínicas encontram-se descritas na tabela 2. Sessenta e um por cento dos pacientes avaliados eram do sexo masculino e a média das idades foi de $57,30 \pm 9,46$ anos. Em relação aos fatores de risco relacionados à doença arterial coronariana, 34,61 % eram diabéticos, 53,84 % exibiam hipertensão, 42,30 % apresentavam dislipemia e 26,92 % eram tabagistas. O tempo entre o implante do stent e o reestudo foi de 21 a 586 dias com média de $(174 \pm 144,48)$.

Tabela 2-Dados clínicos.

Variáveis	Total			Variações		
	N=26					
Idade	57,30	±	9,46	39	a	76
Peso	68,00	±	9,13	53	a	82
Altura	164,73	±	9,07	140	a	180
Área superfície corporal	1,72	±	0,12	1,55	a	2,01
Sexo masculino	16		(61,53 %)	--		--
Dislipemia	11		(42,30 %)	--		--
Diabetes mellitus	9		(34,61 %)	--		--
Hipertensão arterial	14		(53,84 %)	--		--
Tabagismo	7		(26,92 %)	--		--
Pressão sistólica da aorta	132,07	±	21,79	92	a	180
Pressão diastólica da aorta	79,15	±	11,00	60	a	110
Pressão média da aorta	97,69	±	13,65	73	a	130
Pulso de pressão	52,92	±	14,79	30	a	90

3.2-CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS

Dos 26 pacientes estudados, 16 (61,5 %) apresentaram reestenose angiográfica ($PO > 50$ %). Na grande maioria dos casos (80,76 %), a lesão inicial estava localizada na artéria descendente anterior (tabela 3), e a morfologia da placa mais freqüente, de acordo com a classificação ACC/AHA modificado por ELLIS, foi do tipo B (tabela 4). A tabela 5 mostra a distribuição da proliferação neointimal no reestudo (pós-stent), segundo a classificação Mehran et al (MEHRAN et al., 1999).

Tabela 3-Vaso obstruído.

Vaso	Frequência	Porcentagem
TCE	01	03,84
DA	21	80,76
CX	01	03,84
CD	02	07,69
DG	01	03,84

Tabela 4-Classificação da lesão inicial segundo ACC/AHA .

Tipo	Frequência	Porcentagem
A	6	23,07
B1	9	34,61
B2	6	23,07
C	5	19,23

Tabela 5-Classificação da lesão no reestudo segundo Mehran.

Tipo	Frequência	Porcentagem
IA	0	00,00
IB	3	11,53
IC	6	23,07
ID	0	00,00
II	8	30,76
III	6	23,07
IV	3	11,53

3.3-CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

Nos 26 pacientes, foram utilizados stents coronários de quatro fabricantes diferentes: Medtronic, Guidant, Boston Scientific e Johnson & Johnson, cujas características estão discriminadas na tabela 6.

Tabela 6-Stents coronários utilizados.

Caso	Fabricante	Modelo	Diâmetro	Comprimento
1	Medtronic	Ave-Gfx	3,0	24
2	Medtronic	Ave-Gfx	2,5	15
3	Medtronic	Ave-Gfx	2,5	18
4	Medtronic	Ave-Gfx	3,5	20
5	Medtronic	Ave-Gfx	3,0	24
6	Johnson	Palmaz Schatz	3,5	30
7	Medtronic	Ave-Gfx	3,5	18
8	Medtronic	Wiktor	3,0	15
9	Medtronic	Ave-Gfx	2,5	09
10	Medtronic	Wiktor	3,0	30
11	Johnson	Crossflex	2,5	15
12	Medtronic	Wiktor	2,5	20
13	Guidant	Multilink	3,0	25
14	Medtronic	Ave-Gfx	2,5	12
15	Guidant	Multilink	3,0	35
16	Guidant	Multilink	4,5	15
17	Medtronic	Ave-Gfx	3,0	30
18	Johnson	Crossflex	3,0	18
19	Medtronic	Bstent	3,0	20
20	Guidant	Multilink	2,5	15
21	Medtronic	Ave-Gfx	3,0	18
22	Johnson	Nir	2,5	20
23	Boston	Nir	2,5	16
24	Johnson	Crossflex	3,5	18
25	Medtronic	Bstent	2,5	15
26	Medtronic	Ave-Gfx	3,0	09

A média das pressões de liberação dos stents, nos 26 pacientes, foi de $11,56 \pm 1,70$ atmosferas. O diâmetro do stent variou de 2,5 a 4,5 mm com média de 2,94 mm e o comprimento de 9 a 35 mm, com média de 19,38 mm (tabela 7).

Tabela 7-Características do stent e pressão de liberação.

	Média	DP	Mínimo	Máximo
Diâmetro do stent	02,94	0,47	2,5	04,5
Comprimento do stent	19,38	6,52	9,0	35,0
Pressão de liberação	11,56	1,70	8,0	15,0

3.4-ANÁLISE DA ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA

3.4.1-Análise habitual

Os resultados da análise da angiografia coronária quantitativa habitual estão expostos na tabela 8.

Tabela 8-Análise da angiografia quantitativa.

Variável	Média	DP	Mínimo	Máximo
DRI1	2,85	0,54	1,83	4,17
DRI2	2,72	0,53	1,99	3,92
DRI3	2,83	0,64	1,97	4,92
DLM1	0,71	0,38	0,00	1,54
DLM2	2,51	0,54	1,61	3,60
DLM3	1,10	0,73	0,00	2,33
POI1	0,74	0,14	0,48	1,00
POI2	0,07	0,09	-0,02	0,27
POI3	0,59	0,27	0,03	1,00
GI	1,80	0,63	0,78	2,99
GIR	0,65	0,17	0,35	1,00
PT	1,41	0,90	-0,24	3,60
PTR	0,49	0,30	-0,10	1,16
GL	0,39	0,76	-1,12	1,97
GLR	0,13	0,27	-0,44	0,63
ACT	7,36	6,63	0,00	26,76
API	14,89	10,03	2,88	40,94
APNT	12,38	12,14	0,00	52,32
ACI	3,74	3,97	0,00	14,03
APNI	6,49	7,65	0,00	29,48
ACS	3,56	3,31	0,00	12,41
APNS	5,88	5,63	0,00	22,84

DRI1: diâmetro de referência interpolado pré-stent; **DRI2:** diâmetro de referência interpolado pós-stent; **DRI3:** diâmetro de referência interpolado no reestudo, **DLM1:** diâmetro luminal mínimo pré-stent; **DLM2:** diâmetro luminal mínimo pós-stent; **DLM3:** diâmetro luminal mínimo no reestudo, **POI1:** percentagem da obstrução interpolado pré-stent; **POI2:** percentagem da obstrução interpolado pós-stent; **POI3:** percentagem da obstrução interpolado no reestudo, **GI:** ganho imediato; **GIR:** ganho imediato relativo; **PT:** perda tardia; **PTR:** perda tardia relativa; **GL:** ganho líquido; **GLR:** ganho líquido relativo, **ACT:** área confluyente total, **API:** área da placa inicial, **APNT:** área de proliferação neointimal total, **ACI:** área confluyente inferior, **APNI:** área de proliferação neointimal inferior, **ACS:** área confluyente superior, **APNS:** área de proliferação neointimal superior.

3.5-RELAÇÃO ENTRE A PROLIFERAÇÃO NEOINTIMAL E A LESÃO INICIAL

3.5.1-Relação entre os pontos da proliferação neointimal total (PNT) e a placa inicial(PI)

Todo Grupo

A relação entre PNT e PI foi ajustada pelo modelo de regressão linear.

$$x = 16,53 + 0,74 y$$

cuja hipótese $H_0 : B1 = 0$ foi rejeitada, com $p = 0,0002$. Os índices de ajuste foram $CD=0,45$, $r = 0,66$ e $S_{y,x} = 17,53$, revelando um moderado ajuste significativo (Figura 3).

Grupo com reestenose versus grupo sem reestenose

Os dados dos ajustes, quanto à presença de reestenose encontram-se, na tabela abaixo; as hipóteses de coincidência, paralelismo e igualdade de interceptos foram rejeitadas, mostrando um melhor ajuste para o grupo sem reestenose.

Tabela 9-Relação entre PNT e PI quanto a reestenose.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	$S_{y,x}$	P
Sem Reestenose	-13,357	1,269824	0,8107	0,9	10,791	0,0002
Com Reestenose	36,23634	0,469347	0,2569	0,5	18,718	0,0538

Hipóteses	
Coincidência	0,0328
Paralelismo	0,0351
Interceptos iguais	0,0168

Grupo com diabetes versus grupo sem diabetes

Os dados dos ajustes, quanto à presença de diabetes, encontram-se na tabela abaixo; a hipótese de coincidência das retas não foi rejeitada, mostrando assim, completa igualdade.

Tabela 10-Relação entre PNT e PI quanto ao diabetes.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	P
Sem Diabetes	16,96178	0,715595	0,5437	0,73	14,089	0,0007
Com Diabetes	14,57815	0,836158	0,3665	0,60	24,723	0,0841

Hipóteses

Coincidência	0,9035
Paralelismo	0,7509
Interceptos iguais	0,9107

Grupo sexo masculino versus grupo sexo feminino

Os dados dos ajustes, quanto ao sexo, encontram-se na tabela abaixo; as hipóteses de coincidência, paralelismo e igualdade de interceptos não foram rejeitadas.

Tabela 11-Relação entre PNT e PI quanto ao sexo.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	P
Masculino	26,27458	0,62333	0,4577	0,67	14,521	0,0040
Feminino	6,582056	0,865796	0,4104	0,64	22,311	p=0,0460

Hipóteses

Coincidência	0,5580
Paralelismo	0,5152
Interceptos iguais	0,3406

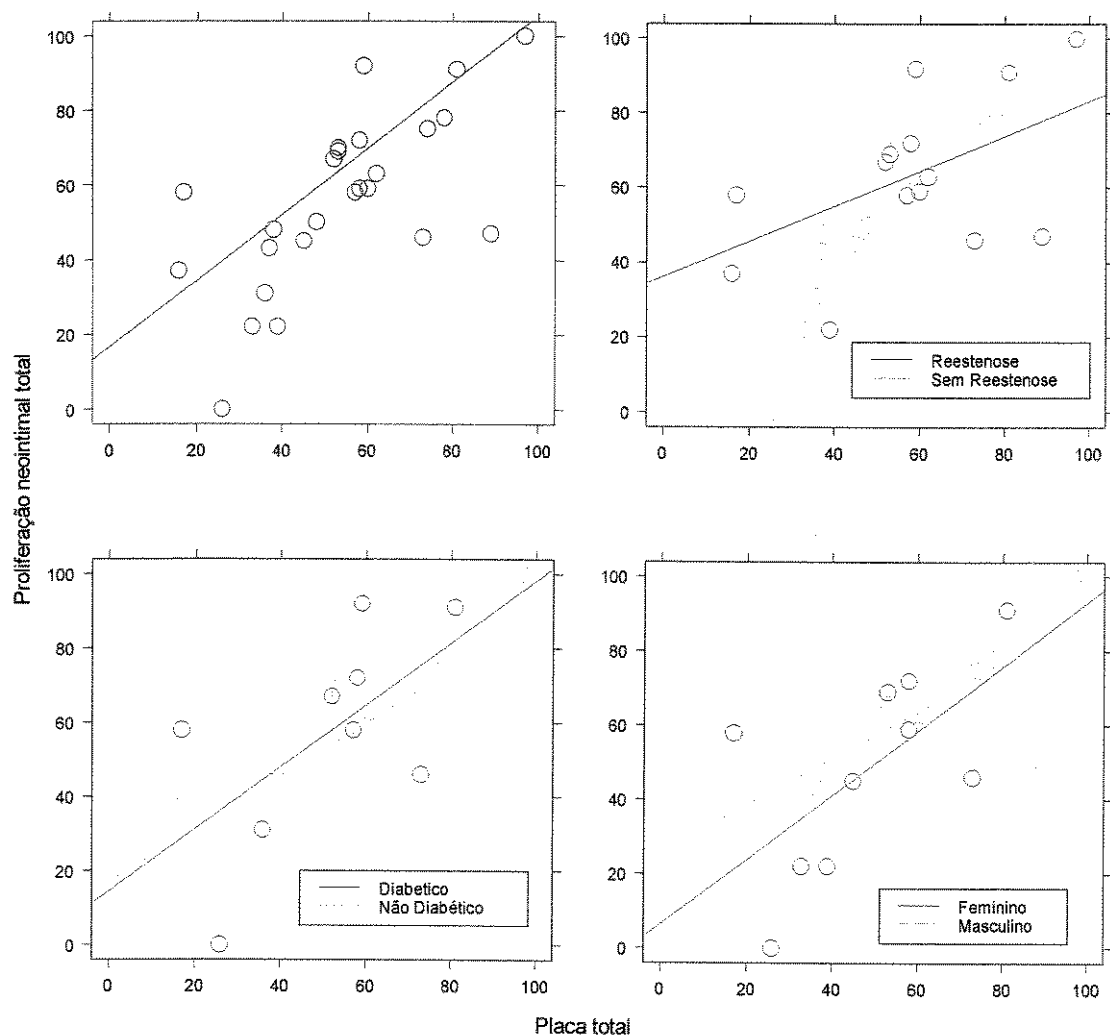


Figura 3-Relação entre os pontos da proliferação neointimal total e a placa inicial.

3.5.2-Relação entre os pontos da proliferação neointimal total (PNT) e a proliferação neointimal vinculada à placa (PNVP)

Todo Grupo

A relação entre PNT e PNVP foi ajustada pelo modelo de regressão linear.

$$x = 16,63 + 0,88 y$$

cuja hipótese $H_0 : B_1 = 0$ foi rejeitada com $p = 0,0000$. Os índices de ajuste foram $CD=0,79$ $r = 0,89$ e $S_{y,x} = 10,59$, revelando uma importante relação (Figura 4).

Grupo com reestenose versus grupo sem reestenose

Os dados dos ajustes, quanto à presença de reestenose, encontram-se na tabela abaixo; as hipóteses de coincidência e igualdade de interceptos foram rejeitadas, mostrando que as retas são paralelas.

Tabela 12-Relação entre PNT e PNVP quanto a reestenose.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	p
Sem Reestenose	7,385993	0,990437	0,9264	0,96	6,7291	0,0000
Com Reestenose	26,49808	0,761059	0,7374	0,85	11,127	0,0000

Hipóteses

Coincidência	0,0273
Paralelismo	0,1937
Interceptos iguais	0,0329

Grupo com diabetes versus grupo sem diabetes

Os dados dos ajustes, quanto à presença de diabetes, encontram-se na tabela abaixo; as hipóteses de coincidência, paralelismo e igualdade de interceptos foram rejeitadas.

Tabela 13-Relação entre PNT e PNVP quanto ao diabetes.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	P
Sem Diabetes	22,3569	0,761816	0,8238	0,90	8,7544	0,0000
Com Diabetes	3,481944	1,168267	0,8419	0,91	12,35	0,0005

Hipóteses

Coincidência	0,0991
Paralelismo	0,0410
Interceptos iguais	0,0589

Grupo sexo masculino versus grupo sexo feminino

Os dados dos ajustes, quanto ao sexo, encontram-se na tabela abaixo; a hipótese de coincidência não foi rejeitada.

Tabela 14-Relação entre PNT e PNVP quanto ao sexo.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	P
Masculino	26,54988	0,71255	0,6775	0,82	11,198	0,0001
Feminino	7,235731	1,080427	0,9341	0,96	7,4594	0,0000

Hipóteses

Coincidência	0,0890
Paralelismo	0,0527
Interceptos iguais	0,0380

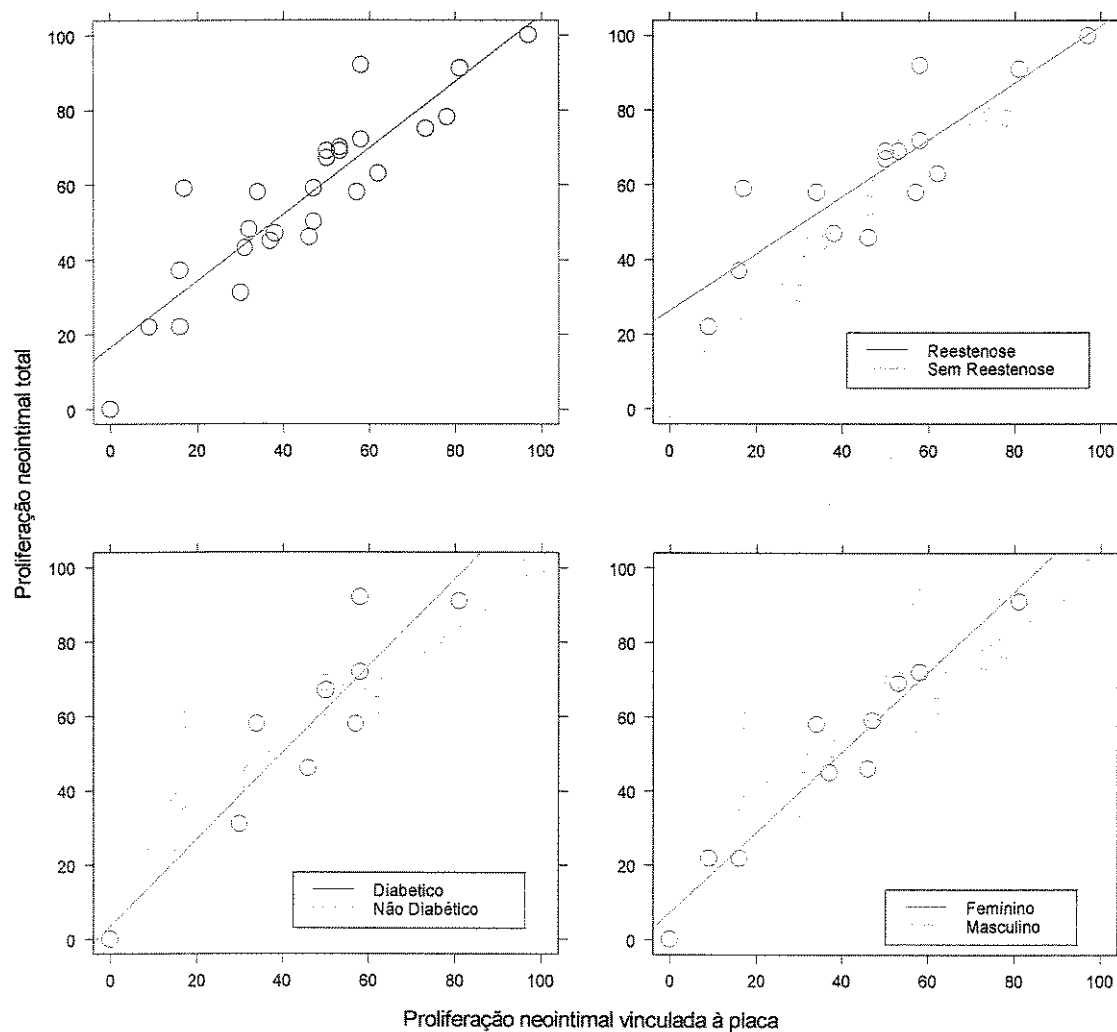


Figura 4- Relação entre os pontos da proliferação neointimal total e proliferação neointimal vinculada à placa.

3.5.3-Relação entre os pontos da proliferação neointimal total (PNT) e a proliferação neointimal não vinculada à placa (PN)

Todo Grupo

A relação entre PNT e PN foi ajustada pelo modelo de regressão linear.

$$x = 51,10 + 0,47 y$$

cuja hipótese $H_0 : B1 = 0$ não foi rejeitada com $p = 0,2817$. Da mesma forma, os índices de ajuste linear foram muito pequenos (Figura 5).

Grupo com reestenose versus grupo sem reestenose

Os dados dos ajustes, quanto à presença de reestenose, encontram-se na tabela abaixo. Da mesma forma que a análise global, não houve relação significativa, pois $H_0 : B1 = 0$ não foi rejeitada em cada caso.

Tabela 15-Relação entre PNT e PN quanto à reestenose.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	p
Sem Reestenose	41,22148	0,877451	0,0567	0,21	24,089	0,4806
Com Reestenose	61,95017	0,092623	0,0029	0,23	21,683	0,8494

Hipóteses

Coincidência	0,3082
Paralelismo	0,5300
Interceptos iguais	0,1558

Grupo com diabetes versus grupo sem diabetes

Os dados dos ajustes, quanto à presença de diabetes, encontram-se na tabela abaixo; as hipóteses de coincidência, paralelismo e igualdade de interceptos foram rejeitadas. Houve uma significativa e moderada correlação no grupo com diabetes.

Tabela 16-Relação entre PNT e PN quanto ao diabetes.

Parâmetros	B0	B1	CD	R	S _{y.x}	p
Sem Diabetes	59,96516	-0,31704	0,0258	0,16	20,586	0,5380
Com Diabetes	39,36448	1,591284	0,4445	0,66	23,15	0,0498

Hipóteses

Coincidência	0,0452
Paralelismo	0,0284
Interceptos iguais	0,5010

Grupo sexo masculino versus grupo sexo feminino

Os dados dos ajustes, quanto ao sexo, estão apresentados na tabela abaixo. As hipóteses de coincidência, paralelismo e igualdade de interceptos foram rejeitadas. Os ajustes não foram significativos.

Tabela 17-Relação entre PNT e PN quanto ao sexo.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y,x}	p
Masculino	60,28032	0,113711	0,0056	0,07	19,663	0,7831
Feminino	28,77401	1,905436	0,2581	0,50	25,028	0,1338

Hipóteses

Coincidência	0,0392
Paralelismo	0,0273
Interceptos iguais	0,0418

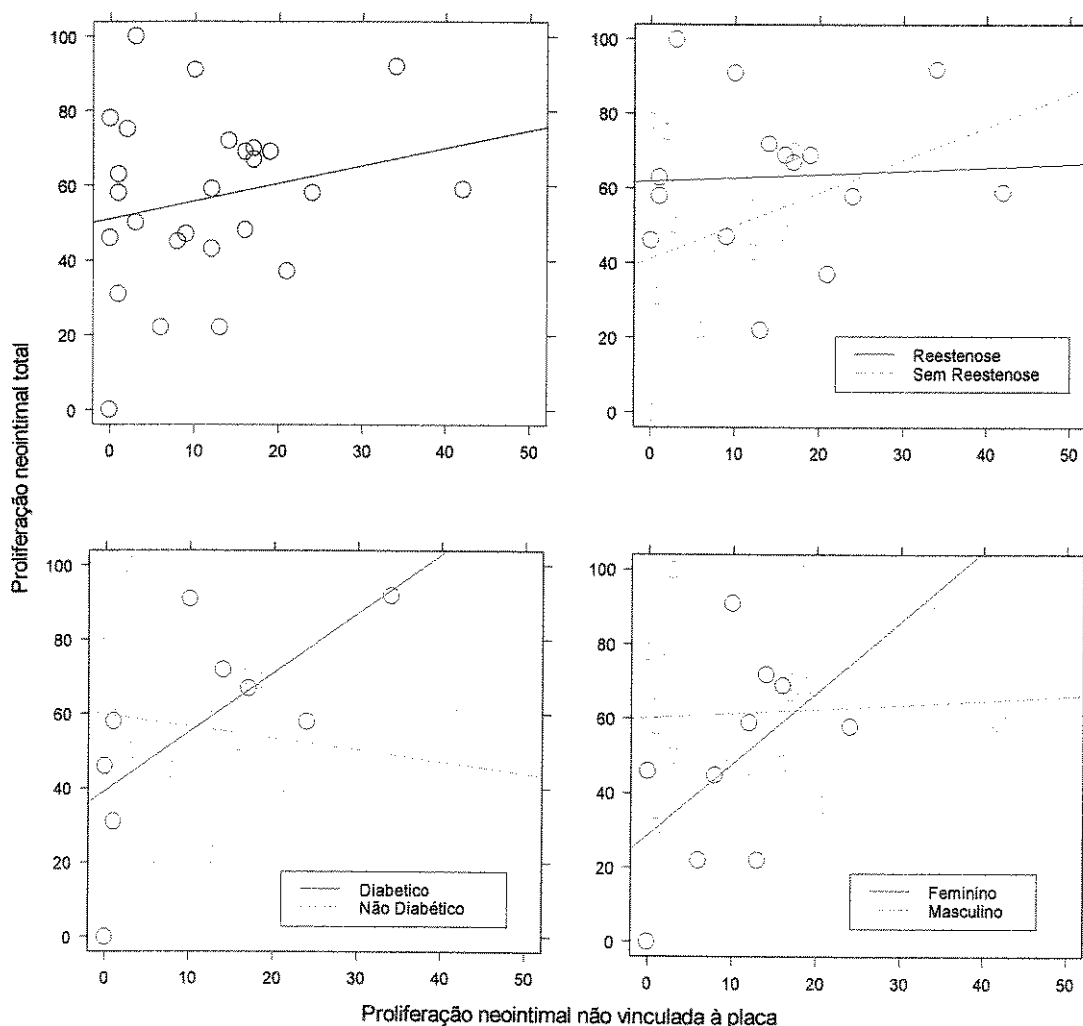


Figura 5- Relação entre os pontos da proliferação neointimal total e da proliferação neointimal não vinculada à placa.

3.5.4-Relação entre a área de proliferação neointimal total (APNT) e a área da placa inicial(API)

Todo Grupo

A relação entre APNT e API foi ajustada pelo modelo de regressão linear.

$$x = 1,24 + 0,77 y$$

cuja hipótese $H_0 : B_1 = 0$ foi rejeitada com $p = 0,0005$. Os índices de ajuste foram $CD=0,40$ $r = 0,63$ e $S_{y,x} = 9,69$, revelando um moderado ajuste significativo (Figura 6).

Grupo com reestenose versus grupo sem reestenose

Os dados dos ajustes, quanto à presença de reestenose, encontram-se na tabela abaixo; a hipótese de coincidência não foi rejeitada.

Tabela 18-Relação entre APNT e API quanto à reestenose.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	p
Sem Reestenose	-2,08923	0,75428	0,6161	0,78	4,1677	0,0042
Com Reestenose	5,80784	0,666286	0,3155	0,56	11,856	0,0293

Hipóteses

Coincidência	0,2394
Paralelismo	0,8624
Interceptos iguais	0,2992

Grupo com diabetes versus grupo sem diabetes

Os dados dos ajustes, quanto à presença de diabetes, encontram-se na tabela abaixo; a hipótese de coincidência não foi rejeitada.

Tabela 19-Relação entre APNT e API quanto ao diabetes.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	P
Sem Diabetes	-1,19266	0,960275	0,5246	0,72	9,5349	0,0010
Com Diabetes	6,416142	0,444691	0,1903	0,43	10,281	0,2404

Hipóteses

Coincidência	0,5084
Paralelismo	0,2207
Interceptos iguais	0,3204

Grupo sexo masculino versus grupo sexo feminino

Os dados dos ajustes, quanto ao sexo, encontram-se na tabela abaixo; a hipótese de coincidência não foi rejeitada.

Tabela 20-Relação entre APNT e API quanto ao sexo.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	p
Masculino	3,584685	0,396406	0,2887	0,53	7,0509	0,1092
Feminino	-0,49045	1,025845	0,5219	0,72	10,194	0,0016

Hipóteses

Coincidência	0,0954
Paralelismo	0,1040
Interceptos iguais	0,5412

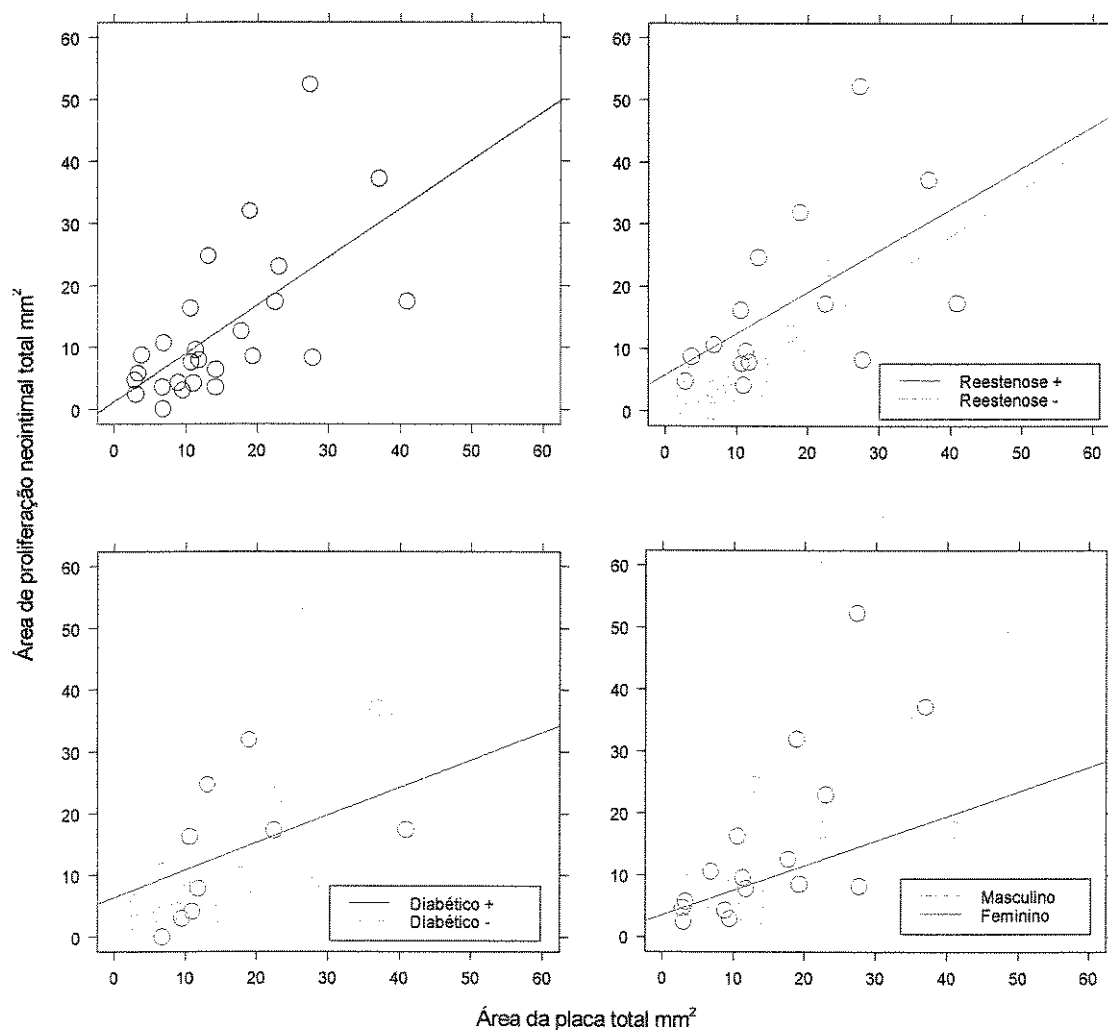


Figura 6-Relação entre a área de proliferação neointimal total e a área da placa inicial

3.5.5-Relação entre a área de proliferação neointimal total (APNT) e a área da placa inicial confluenta (APIC).

Todo Grupo

A relação entre APNT e APIC foi ajustada pelo modelo de regressão linear.

$$\hat{x} = 1,43 + 1,49 y$$

cujas hipóteses $H_0 : B_1 = 0$ foi rejeitada com $p = 0,0000$. Os índices de ajuste foram $CD=0,77$, $r=0,87$ e $S_{y,x} = 6,01$, revelando uma importante e significativa correlação (Figura 7).

Grupo com reestenose versus grupo sem reestenose

Os dados dos ajustes, quanto à presença de reestenose, encontram-se na tabela abaixo. As hipóteses de paralelismo e igualdade de interceptos não foram rejeitadas mostrando semelhança dos respectivos modelos lineares.

Tabela 21-Relação entre APNT e APIC quanto à reestenose.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y,x}	p
Sem Reestenose	1,720771	1,00161	0,9542	0,97	1,4399	0,0000
Com Reestenose	1,972141	1,606447	0,7538	0,86	7,1109	0,0000

Hipóteses

Coincidência	0,0413
Paralelismo	0,1204
Interceptos iguais	0,8056

Grupo com diabetes versus grupo sem diabetes

Os dados dos ajustes, quanto à presença de diabetes, encontram-se na tabela abaixo; a hipótese de coincidência não foi rejeitada.

Tabela 22- Relação entre APNT e APIC quanto ao diabetes.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y,x}	p
Sem Diabetes	1,220138	1,474537	0,8184	0,90	5,8932	0,0000
Com Diabetes	1,325581	1,610753	0,6333	0,79	6,9185	0,0103

Hipóteses

Coincidência	0,8994
Paralelismo	0,8216
Interceptos iguais	0,8757

Grupo sexo masculino versus grupo sexo feminino

Os dados dos ajustes, quanto ao sexo, encontram-se na tabela abaixo; a hipótese de coincidência não foi rejeitada.

Tabela 23-Relação entre APNT e APIC quanto ao sexo.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	p
Masculino	3,086914	1,285449	0,5345	0,73	5,7038	0,0163
Feminino	0,438196	1,564331	0,8068	0,89	6,4803	0,0000

Hipóteses

Coincidência	0,7407
Paralelismo	0,5175
Interceptos iguais	0,3695

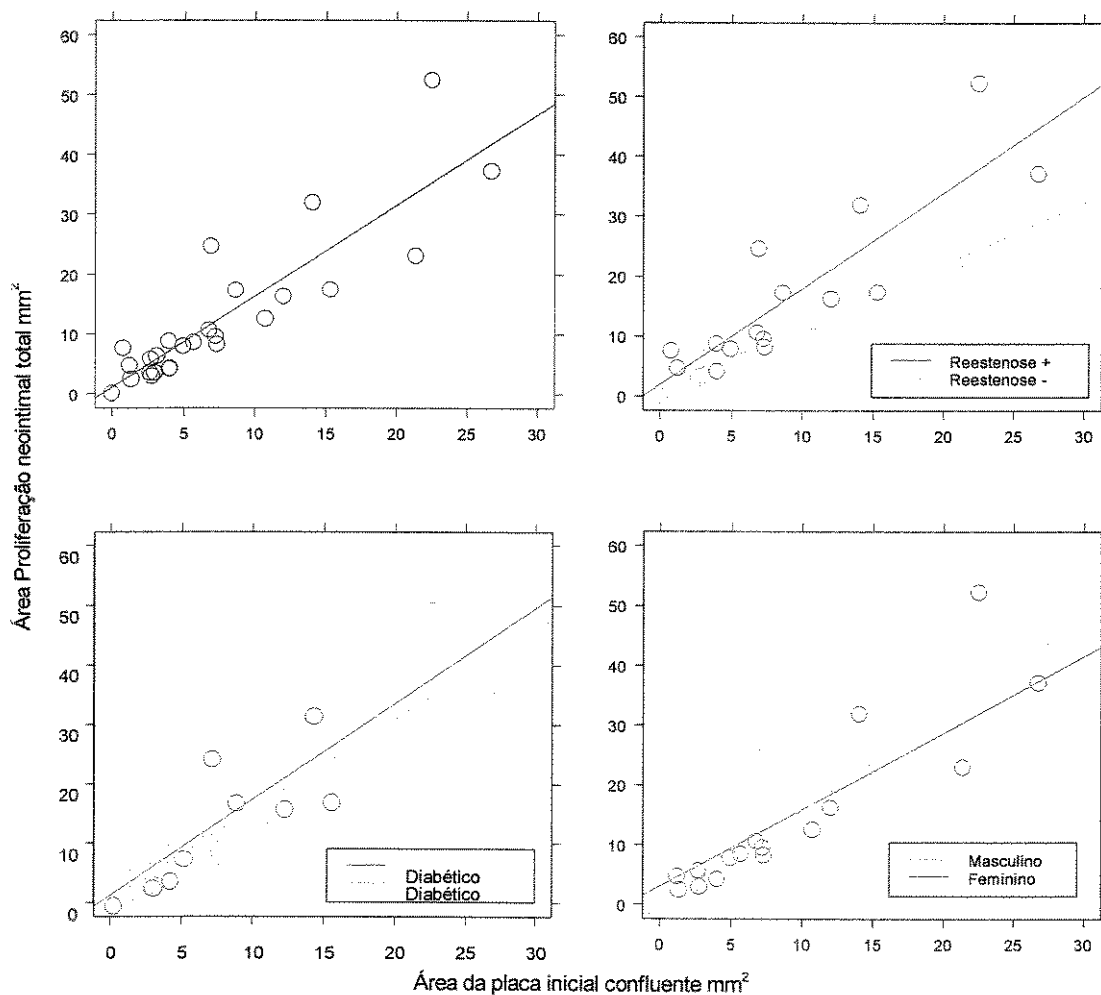


Figura 7-Relação entre a área de proliferação neointimal total e a área da placa inicial confluyente.

3.5.6-Relação entre a área de proliferação neointimal total (APNT) e a área da placa inicial não confluyente (APINC).

Todo Grupo

A relação entre APNT e APINC foi ajustada pelo modelo de regressão linear.

$$x = 12,55 + 0.022 y$$

cuja hipótese $H_0 : B_1 = 0$ não foi rejeitada, com $p = 0,9550$. Os índices de ajuste $CD=0,0001$, $r = 0,01$ e $S_{y,x} = 12,57$ suportam esta conclusão (Figura 7).

Grupo com reestenose versus grupo sem reestenose

Os dados dos ajustes, quanto à presença de reestenose, encontram-se na tabela abaixo; as hipóteses de paralelismo e igualdade de interceptos não foram rejeitadas, mostrando semelhança dos respectivos modelos lineares, ambos não significativos.

Tabela 24-Relação entre APNT e APINC quanto à reestenose.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y,x}	p
Sem Reestenose	8,55	-0,2963	0,0403	0,200	6,58	0,5542
Com Reestenose	17,09	0,0144	0,0001	0,01	14,33	0,9776

Hipóteses

Coincidência	0,0777
Paralelismo	0,7858
Interceptos iguais	0,2685

Grupo com diabetes versus grupo sem diabetes

Os dados dos ajustes, quanto à presença de reestenose, encontram-se na tabela abaixo; as hipóteses de paralelismo e igualdade de interceptos não foram rejeitadas, mostrando semelhança dos respectivos modelos lineares, ambos não significativos.

Tabela 25-Relação entre APNT e APINC quanto ao diabetes.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y,x}	p
Sem Diabetes	12,56	-0,0475	0,0004	0,02	13,82	0,9383
Com Diabetes	12,98	0,0706	0,0025	0,05	11,41	0,8992

Hipóteses

Coincidência	0,9933
Paralelismo	0,9455
Interceptos iguais	0,9233

Grupo sexo masculino versus grupo sexo feminino

Os dados dos ajustes, quanto à presença de reestenose, encontram-se na tabela abaixo; as hipóteses de paralelismo e igualdade de interceptos não foram rejeitadas, mostrando semelhança dos respectivos modelos lineares, ambos não significativos.

Tabela 26-Relação entre APNT e APINC quanto ao sexo.

Parâmetros	B0	B1	CD	r	S _{y.x}	p
Masculino	15,11	-0,0447	0,0003	0,017	14,74	0,9481
Feminino	5,42	0,4040	0,1262	0,35	7,81	0,3137

Hipóteses

Coincidência	0,5026
Paralelismo	0,6741
Interceptos iguais	0,2849

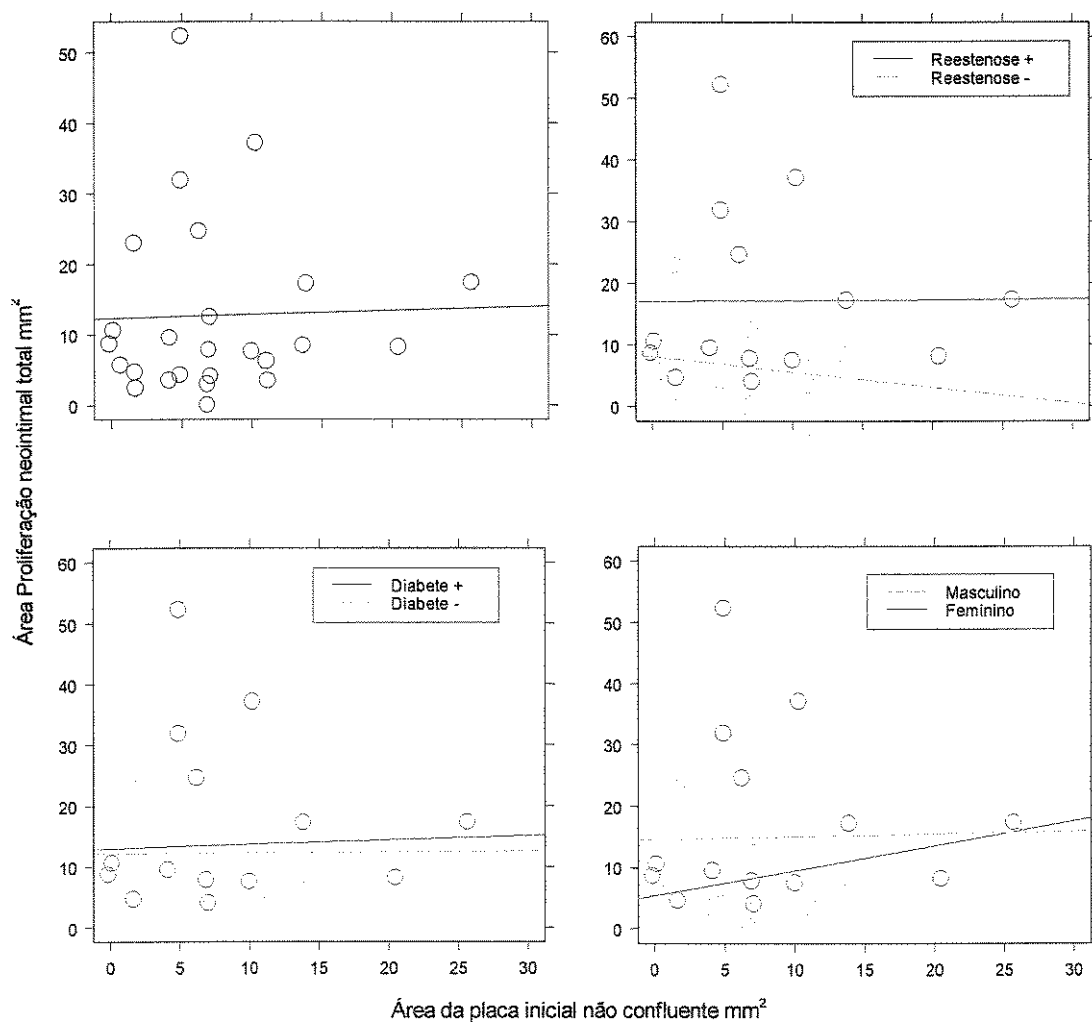


Figura 8-Relação entre a área de proliferação neointimal total e a área da placa

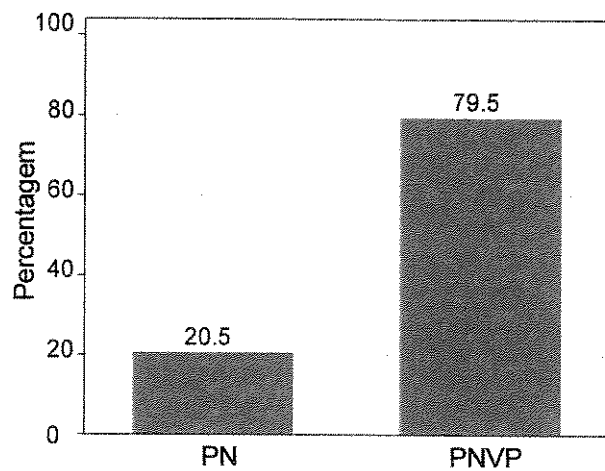


Figura 9-Distribuição da proliferação neointimal total. PN: Proliferação neointimal não vinculada à placa. PNVP: Proliferação neointimal vinculada à placa.

4- DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou que há significativa correlação entre a placa inicial e a proliferação neointimal. Isto foi demonstrado por análise semi-quantitativa na qual observamos que a distribuição de pontos de proliferação neointimal correlaciona-se com a presença prévia de placa nos mesmos pontos. A distribuição da hiperplasia neointimal foi vinculada ao local da placa pré-intervenção em 79,5 % dos pontos. Por outro lado, ficou demonstrada uma correlação entre a área de proliferação neointimal e a placa inicial. Essa avaliação quantitativa foi significativa, quando comparamos a área total da placa com a área total de proliferação neointimal, mas foi ainda maior quando comparamos a área de proliferação neointimal total com as áreas confluentes. A relação entre proliferação neointimal total e proliferação neointimal não vinculada à placa não foi significativa. Entretanto, a sub-análise dessa relação em pacientes portadores de diabetes, mostrou-se significativa, sugerindo que nesses pacientes o processo de proliferação seja mais difuso.

Nossos achados estão de acordo com prévias observações que demonstraram que a área da placa residual, após vários tipos de intervenções coronárias, influencia a reestenose tardia. No estudo GUIDE II (THE GUIDE TRIAL INVESTIGATOR, 1996), 500 lesões foram estudadas com ultra-som intravascular após angioplastia coronária transluminal percutânea ou aterectomia direcional. O DLM final alcançado e a porcentagem da área da placa residual foram considerados preditores de reestenose clínica ou angiográfica tardia.

Dois estudos, ABACAS (HOSOKAWA et al., 1996) e OARS (SIMONTON et al., 1998), usando aterectomia direcional guiada por ultra-som intravascular, reforçaram estes resultados. No estudo OARS, a aterectomia direcional promoveu uma redução da carga da placa de 86 % para 58 %, o que resultou em uma taxa de reestenose de 29 %, sem aumento de efeitos adversos maiores, precoces ou tardios.

No estudo ABACAS, um registro multicêntrico randomizado para avaliar o impacto da aterectomia direcional mais agressiva, utilizando-se ultra-som intravascular, 214 pacientes foram prospectivamente randomizados para aterectomia coronária direcional isolada ou associada a APTC. A área da placa residual foi de 42 % e a taxa de reestenose de 14 %. Além disso, Mintz et al. (MINTZ et al., 1996) analisaram 343 lesões tratadas com

angioplastia coronária transluminal percutânea, laser, aterectomia direcional e rotacional mostrando que a quantidade da placa residual é um forte preditor de reestenose.

Esses estudos foram realizados em intervenções coronárias sem stent, nas quais a reestenose é primariamente devida à vasoconstrição tardia do vaso. O implante do stent elimina este componente do processo de reestenose, mas pode estimular a proliferação neointimal.

Publicações de avaliação com ultra-som intravascular mostraram uma grande formação neointimal na porção média do stent, local em que uma maior placa residual seria esperada (MINTZ et al., 1996; MUDRA et al., 1997; HOFFMAN et al., 1998). Estes achados foram inicialmente explicados pela incompleta cobertura no local da articulação no stent Palmaz-Shatz, mas isto também foi confirmado em stents não articulados.

Prévios estudos deram evidências indiretas que a quantidade da carga da placa antes do implante do stent influencia o desenvolvimento da proliferação neointimal intra-stent.

Moussa et al (MOUSSA et al., 1996) e Hoffman et al (HOFFMAN et al., 1998), utilizando ultra-som intravascular, sugeriram que o percentual da carga da placa antes do implante do stent é significativamente correlacionado com o desenvolvimento de um menor lúmen tardio e reestenose.

O estudo SOLD (MOUSSA et al., 1998) mostrou que, numa grande e prospectiva série de lesões tratadas com aterectomia direcional antes do implante do stent, foi encontrada uma baixa taxa de reestenose, significativamente diferente da reestenose encontrada em lesões semelhantes tratadas com stent sem prévia aterectomia. Esta diferença não pode ser explicada somente pelo ganho imediato adicional concedido pela remoção da placa, porque o achado que mais chamou atenção foi a baixa taxa de perda luminal, sugerindo que a remoção da placa diminui a resposta hiperplásica após o implante do stent.

Prati et al (PRATI et al., 1999) estudaram a correlação da carga da placa residual após o implante do stent com a proliferação neointimal intra-stent tardia, mostrando que a placa residual é fortemente associada à quantidade de proliferação

neointimal intra-stent, sugerindo que a remoção da placa antes do implante do stent possa reduzir o crescimento neointimal tardio.

Shiran et al (SHIRAN et al., 2000), estudando o efeito da carga da placa pré-intervenção sobre a subsequente hiperplasia intimal em lesões coronárias tratadas com stents, avaliaram com ultra-som intravascular a relação da área de distribuição axial e circunferencial da placa inicial com a área de hiperplasia intimal subsequente ao stent, mostrando que o acúmulo da hiperplasia intimal ocorre preferencialmente no local da placa inicial, e que a área da placa pré-intervenção foi um preditor independente da hiperplasia neointimal no acompanhamento.

Hibi et al (HIBI et al., 2002), utilizando ultra-som intravascular, realizaram a análise volumétrica da relação espacial e quantitativa de carga da placa inicial antes da colocação do stent e o subsequente padrão de hiperplasia neointimal, mostrando uma significativa correlação entre o volume da placa inicial e o volume neointimal no reestudo.

Erros de comparação das imagens pré e pós-stent podem ter ocorrido, embora esta limitação seja comum para todos os estudos com ultra-som intravascular. Esses estudos foram limitados aos casos em que os vasos podiam ser claramente visualizados.

Casserly et al (CASSERLY et al., 2002), em um sub-estudo do ensaio AMIGO, avaliaram com ultra-som intravascular, a relação entre a carga residual do ateroma após o implante do stent e o crescimento neointimal subsequente em 36 pacientes. Este estudo difere dos prévios, porque não demonstrou uma significativa relação entre a carga residual do ateroma e o subsequente crescimento neointimal; sugere que a carga do ateroma não possui um papel importante na patogênese do crescimento neointimal e conclui que, se o ateroma joga algum papel no crescimento neointimal, a composição do ateroma pode ser o mais crítico determinante. A disparidade entre os achados deste estudo e os outros não é facilmente explicada. Porém, um dado que chama atenção é que somente 12,5 % dos casos tinham reestenose angiográfica. Além disso, diferenças nos pacientes, o tipo das lesões, características do procedimento e exclusão de locais com bordos não mensuráveis poderiam explicar algumas disparidades entre eles; porém, dado ao pequeno número de pacientes neste e nos outros estudos, torna-se difícil avaliar corretamente essas diferenças.

Papel potencial da placa inicial e da injúria tecidual na formação da hiperplasia neointimal

Existem vários mecanismos potenciais pelos quais a placa inicial poderia afetar o desenvolvimento da hiperplasia neointimal pós-stent.

A placa aterosclerótica inicial pode ser a fonte de células e fatores de crescimento que envolvem o processo de reestenose.

Dados de aterectomia em humanos, estudos em animais e autópsias sugerem que células musculares lisas e células inflamatórias estão predominantemente envolvendo este processo. Fatores de crescimento derivados das plaquetas e fatores de crescimento dos fibroblastos também podem ser importantes (FERNES et al., 1991; JAWIEN et al., 1992; FLUGELMAN et al. 1993). Estudos prévios em animais, utilizando porcos, mostraram que a quantidade da injúria, definida pelo grau de penetração da estrutura do stent na parede do vaso, foi correlacionada à espessura da hiperplasia neointimal (KARAS et al., 1992; HOFFMANN et al., 1996; KORNOWSKI et al., 1998).

Variação na composição química ou celular do ateroma pode explicar diferentes relações entre a carga do ateroma e a proliferação neointimal. Esta hipótese é suportada por estudos que mostraram que o ateroma do tipo B têm uma maior perda de lumem que o do tipo A, devido ao crescimento neointimal (MUDRA et al., 1997).

Farb et al (FARB et al., 1999), em uma das poucas publicações sobre dados patológicos de stents em humanos, demonstrou que as alterações morfológicas, que ocorrem após a colocação dos stents, obedecem à seguinte seqüência de eventos: formação de trombos e inflamação aguda, precocemente, seguida de crescimento neointimal. O aumento da inflamação precoce após o implante do stent é associado à injúria da média e a penetração do núcleo lipídico pelas estruturas do stent. O dano na camada média e a utilização da técnica de hiperinsuflação do stent, atingindo diâmetros acima do diâmetro de referência da artéria, são associados a aumento do crescimento neointimal.

É possível que o local da placa inicial necessite de uma dilatação mais agressiva com o balão, para alcançar uma adequada expansão do stent. Esta dilatação agressiva pode resultar em maior desnudação da média e provocar maior infiltração de macrófagos.

Atração e adesão de monócitos pós-injúria do vaso

Monócitos têm sido encontrados em estágios precoces e tardios da aterosclerose clínica (SAPHIR e GORE, 1950; JONASSON et al., 1986) e experimental (DUFF et al., 1957; LEIBOVICH e ROSS, 1975; GERRITY, 1981; TRILLO, 1982; JORIS et al., 1983; JEROME e LEWIS, 1984; WATANABE et al., 1985; ROGERS e KARNOVSKY, 1988). Exame patológico de artérias coronárias humanas após angioplastia ou colocação de stent tem revelado leucócitos dentro da parede do vaso (VAN BEUSEKOM et al., 1993). Recentemente, o estado de ativação dos leucócitos circulantes, incluindo os monócitos no momento da angioplastia, tem sido descrito como preditor de reestenose tardia (PIETERSMA et al., 1995).

O recrutamento de monócitos da circulação para a parede arterial pode depender da expressão de células endoteliais (HANSSON et al., 1981; BEVILACQUA et al., 1985; CYBULSKY e GIMBRONE, 1991; SPRINGER, 1994); elaboração de peptídeos quimiotácteis, tais como monócito quimio-atrativo proteína-1 (VALENTE et al., 1988), por células vasculares (JAUCHEM et al., 1982; MAZZONE et al., 1983; BERLINER et al., 1986); e criação de regiões de stress de parede alterado na qual a circulação de monócitos pode ser exposta para a superfície do vaso (KU et al., 1985). Tanto a insuflação do cateter balão como a expansão de um stent desnuda o endotélio, altera a arquitetura da média e causa morte celular na média. A presença crônica de um stent de metal pode alterar a extensão do crescimento endotelial, mudando o padrão de fluxo local, promovendo o contato dos monócitos com a parede do vaso e induzindo a uma reação do tipo corpo estranho.

Limitações do estudo

Embora a angiografia quantitativa permita uma avaliação longitudinal da extensão das anormalidades ela não consegue avaliar a extensão da placa dentro da parede vascular, como faz o ultra-som intravascular. Por outro lado, a angiografia quantitativa é o único método disponível na grande maioria dos laboratórios de hemodinâmica.

Implicações clínicas

Se a placa inicial é associada à subsequente hiperplasia neointimal, a identificação do tipo de ateroma e sua quantificação pré-intervenção pode nos orientar quanto ao uso das técnicas de: hiperinsuflação, aterectomia, uso de doses apropriadas de radiação e stents recobertos com drogas.

5- CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo suportam a hipótese de que a proliferação neointimal pós-implante de stent coronário ocorre preferencialmente no local da placa inicial.

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIZAID, A.; KORNOWSKI, R.; MINTZ, G.S.; HONG, M.K.; ABIZAID, A.S.; MEHRAN, R.; PICHARD, A.D.; KENT, K.M.; SATLER, L.F.; WU, H.; POPMA, J.J.; LEON, M.B. The influence of diabetes mellitus on acute and late outcomes following coronary stent implantation. **J Am Coll Cardiol**, 1998;32:584-9.

ABZAID, A.; DEFOTY, D.; DEIBLE, R.; MURPHY, M.; GOLDEN, B.; SUMMERS, N.; WANG, B.; SATLER, L.F. Three interventional strategies for the treatment of aorto óstia lesions: early and late results. **Circulation**, 1997; 96: I-80, b.[Resumo]

ALT, E.; PASQUANTONIO, J.; FLIEDNER, T.; et al. Effect of endovascular stent design on experimental restenosis. **J Am Coll Cardiol**, 1997; 29: (suppl A):242A.

ARNONI, A.S.; SOUZA, L.B.S.; FRANCISCO, R.M.G.C.; SOUZA, G.C.; KANTOROWITZ, L.; OLIVEIRA, J.B.; DINKHUYSEN, J.J.; MORAES, A.G.; SOUSA, J.E.M.R.; JATENE, A.D.; PAULISTA, P.P. Cirurgia de emergência após angioplastia transluminal coronária. **Arq Bras Cardiol**, 1986; 46: 311-5.

BAIM, D.S.; CUTLIP, D.E.; SHARMA, S.K.; HO, K.K.; FORTUNA, R.; SCHREIBER, T.L.; FELDMAN, R.L.; SHANI, J.; SENERCHIA, C.; ZHANG, Y.; LANSKY, A.J.; POPMA, J.J.; KUNTZ, R.E. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT) **Circulation**, 1998;3:322-31.

BAUTERS, C.; HUBERT E.; PRAT, A.; BOUGRIMI, K.; VAN BELLE, E.; MAC FADDEN, E.P.; AMOUYEL, P.; LABLANCHE J.M.; BERTRAND M. Predictors of Restenosis After Coronary Stent Implantation. **J Am Coll Cardiol**, 1998;31:1291-8.

BERLINER, J.A.; TERRITO, M.; ALMADA, L.; CARTER, A.; SHAFONSKY, E.; FOGELMAN, A.M. Monocyte chemotactic factor produced by large vessel endothelial cells in vitro. **Arteriosclerosis**, 1986;6:254-258.

BEVILACQUA, M.P.; POBER, J.S.; WHEELER, M.E.; COTRAN, R.S.; GIMBRONE, M.A. JR. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. **J Clin Invest**, 1985;76:2003-2011.

BLOCK, P.C. Coronary-artery stents and other endoluminal devices. **N Engl J Med**, 1991; 324: 52-53.

- BROWN, B.G.; BOLSON, M.S.; FRIMER, M.; DODGE, H.T. Quantitative Coronary Arteriography. Estimation of Dimension, Hemodynamic Resistance, and Atheroma Mass of Coronary Artery Lesions Using the Arteriogram and Digital Computation. *Circulation*, 1977; 55:329-337.
- CALIFF, R.M.; FORTIN, D.F.; FRID, D.J.; HARLAM, W.R.; OHMAN, M.; BENGTON, J.R.; NELSON, C.L.; TCHENG, J.E.; MARK, D.B.; STACK, R.S. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 2B-13B.
- CARTER, A.J.; LAIRD, J.R.; FARB, A.; KUFS, W.; WORTHAM, D.C.; VIRMANI, R. Morphologies characteristics of lesions formation and time course of smooth muscle proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J AM Coll Cardiol*, 1994; 21: 1398-1405.
- CASSERLY, I.P.; ARONOW, H.D.; SCHOENHAGEN, P.; TSUTSUI, H.; POPOVICH, J.; GOORMASTIC, M.; POPMA, J.J.; NISSEN, S.E.; TUZCU, E.M. Relationship between residual atheroma burden and neointimal growth in patients undergoing stenting: analysis of the atherectomy before MULTI-LINK improves lumen gain and clinical outcomes trial intravascular ultrasound substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:1573-1578.
- CHUNG, I-M.; REIDY, MA.; SCHWARTZ, S.M.; et al. Enhanced extracellular matrix synthesis may be important for restenosis of arteries after stent deployment. *Circulation*, 1996; (suppl):I-349. Abstract.
- CLARK, D. A history of cardiac catheterization, in : Coronary angioplasty 2 ed New York, Wiley-Liss, 1991.
- COLOMBO, A.; HALL, P.; NAKAMURA, S.; ALMAGOR, Y.; MAIELLO, L.; MARTINI, G.; GAGLIONE, A.; GOLDBERG, S.L.; TOBIS, J.M. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*, 1995; 91: 1676-1688.
- CRAGG, A.; LUND, G.; RYSAVY, J.; CASTANEDA, F.; CASTANEDA-ZUNIGA, W.; AMPLATZ, K. Nonsurgical placement of arterial endoprotheses: A new technique using nitinol wire. *Radiology*, 1983; 147:261-263.

CYBULSKY, M.I.; GIMBRONE, M.A. JR. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. **Science**, 1991;251:788-791.

DANGAS, G.; MEHRAN, R.; LANSKY, A.J, WAKSMAN, R.; SATLER, L.F.; PICHARD, A.D.; KENT, K.M.; MINTZ, G.S.; STONE, G.W.; LEON, M.B. Acute and long-term result of treatment of diffuse in-stent restenosis in aortocoronary saphenous vein grafts. **Am J Cardiol**, 2000; 86:777-9.

DETRE, K.M.; BAIM, D.S.; BUCHBINDER, M.; NICKENS, P.D.; FISCHMAN, N.W.; HINOHARA, T.; KENNARD, E.D.; LITVACK, F.; POPMA, J.; ROBERTSON, T.; SCKETCH, J.M.M.; STEEVENKISTE, A.R. Baseline characteristics and therapeutic goals in the New Approaches to Coronary Intervention (NAC) registry. **Coronary Artery Disease**, 1993; 4: 1013-22.

DETRE, K.M.; HOLMES JR, D.R.; HOLUBROV, R.; COWLEY, M.J.; BOURASSA, M.G.; FAXON, D.P.; DORROS, G.R.; BENTIVOGLIO, L.G.; KENT, K.M.; MYLER, R.K. AND INVESTIGATORS OF THE NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE'S PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY REGISTRY. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 Nacional Heart, Lung, and Blood Intitute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. **Ciculation**, 1990; 82: 739-50.

DI MARIO, C.; MARSICO, F.; ADAMIAN, M.; KARVOUNI, E.; ALBIERO, R.; COLOMBO, A.; New recipes for in-stent restenosis: cut, grate, roast, or sandwich the neointima? **Heart**. 2000; 84:471-475.

DOTTER, C. T.; JUDKINS, M.P. Transluminal treatment of atherosclerotic obstructions. Description of technique and a preliminary report of its application. **Circulation**, 1964; 30(5): 654-70.

DOTTER, C.T. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: Long term patency in canine popliteal artery. **Invest Radiol**, 1969; 4: 329-332.

DOTTER, C.T.; BUSCHMANN, P.A.C.; MCKINNEY, M.K.; ROSCH, J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: Preliminary report. **Radiology**, 1983; 147:259-260.

DUFF, G.L.; MCMILLAN, G.C.; RITCHIE, A.C. The morphology of early atherosclerotic lesions of the aorta demonstrated by the surface technique in rabbits fed cholesterol. **Am J Pathol**, 1957;33:845-873.

EDELMAN, E.R.; ROGERS, C. Hoop dreams. Stents without restenosis. **Circulation**, 1996; 94: 1199-1202. Editorial.

ELEZI, S.; KASTRATI, A.; NEUMAANN, F.J.; HADAMITZKY, M.; DIRSHINGER, J.; SCHOMIG, A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. **Circulation**, 1998; 98:1875-80.

ELLIS, S.G.; ROUBIN, G.S.; KING, S.B.; DOUGLAS, J.S.; SHAW, R.E.; STERTZER, S.H.; MYLER, R.K. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8207 procedures. **J Am Coll Cardiol**, 1988; 2: 211.

FARB, A.; SANGIORGI, G.; CARTER, A.J.; WALLEY, V.M.; EDWARDS, W.D.; SCHWARTZ, R.S.; VIRMANI, R. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. **Circulation**, 1999;99:44-52.

FAXON, D.P.; WILLIAMS, D.O.; YEH, W.; MEHRA, A.; HOUBOKOV, R.; DETRE, K. Improved in-hospital outcome with expanded use of coronary stents: results from the NHLBI dynamic registry. **J Am Coll Cardiol**, 1999; 33 Suppl A:91A.

FERNS, G.A.; RAINES, E.W.; SPRUGEL, K.H.; MOTANI, A.S.; REIDY, M.A.; ROSS, R. Inhibition of neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. **Science**, 1991;253:1129-1132.

FISCHMAN, D.L.; LEON, M.B.; BAIM, D.S.; SCHATZ, R.A.; SAVAGE, M.P.; PENN, I.; DETRE, K.; VELTRI, L.; RICCI, D.; NOBUYOSHI, M.; et al., for the Stent Restenosis Study investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. **N Engl J Med**, 1994; 331: 496-501.

FITZGERALD, P.J.; OSHIMA, A.; HAYASE, M.; METZ, J.A.; BAILEY, S.R.; BAIM, D.S.; CLEMAN, M.W.; DEUTSCH, E.; DIVER, D.J.; LEON, M.B.; MOSES, J.W.; OESTERLE, S.N.; OVERLIE, P.A.; PEPINE, C.J.; SAFIAN, R.D.; SHANI, J.; SIMONTON, C.A.; SMALLING, R.W.; TEIRSTEIN, P.S.; ZIDAR, J.P.; YEUNG, A.C.; KUNTZ, R.E.; YOCK, P.G. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. **Circulation**, 2000;201:523-30.

FLUGELMAN, M.Y.; VIRMANI, R.; CORREA, R.; YU, Z.X.; FARB, A.; LEON, M.B.; ELAMI, A.; FU, Y.M.; CASSCELLS, W.; EPSTEIN, S.E. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. **Circulation**, 1993;88:2493-2500.

FOLEY, J.B.; CHISHOLM, R.J.; COMMOM, A.A.; CRISTAL, J.M. Aggressive clinical pattern of angina at restenosis following angioplasty in unstable. **Am Heart J**, 1992; 124: 1174.

GERRITY, R.G. The role of the monocyte in atherogenesis. **Am J Pathol**, 1981;103:181-190.

GOLDBERG, S.L.; LOUSSARARIAN.; DE GREGORIO, J.; DI MARIO, C.; AL BIERO, R.; COLOMBO, A. Predictors of diffuse and aggressive intrastent restenosis. **J Am Coll Cardiol**, 2001;37:1019-25.

GREENSPAN, H.; LAIFENFELD, M.; EINAV, S.; BARNEA, O. Evaluation of Center-Line Extraction Algorithms in Quantitative Coronary Angiographic. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, 2001;20:928-941.

GRUNTZIG, A.; MYLER, R.; STETZER, S.; KALTENBACH, M.; TURINA, M. Coronary percutaneous transluminal angioplasty: preliminary results. **Circulation**, 1978; 58: II- 56.

GRUNTZIG, A.; TURINA, M.; SCHENEIDER, J. Experimental percutaneous dilatation of coronary artery stenosis. **Circulation**, 1976; 53/54 suppl. 2: II-81.

HANSSON, G.K.; BJORNHEDEN, T.; BYLOCK, A.; BONDJERS, G. Fc-dependent binding of monocytes to areas with endothelial injury in the rabbit aorta. **Exp Mol Pathol**, 1981;34:264-280.

HEHRLEIN, C.; ZIMMERMAN, M.; METZ, J.; ENSINGER, W.; KUBLER, W. Influence of surface texture and charge on the biocompatibility of endovascular stents. **Coron Artery Dis**, 1995; 6: 581-586.

HEIDLAND, E.U.; HEINTZEN, M.P.; MICHEL, C.J.; STRAUER, BE. Risk factors for the development of restenosis following stent implantation of venous bypass grafts. **Heart**, 2001;85:312-7.

HIBI, K.; SUZUKI, T.; HONDA, Y.; HAYASE, M.; BONNEAU, H.N.; YOCK, P.G.; YEUNG, A.C.; FITZGERALD, P.J. Quantitative and spatial relation of baseline atherosclerotic plaque burden and subsequent in-stent neointimal proliferation as determined by intravascular ultrasound. **Am J Cardiol**, 2002;90:1164-1167.

HOFFMANN, R.; MINTZ, G.S.; MEHRAN, R.; PICHARD, A.D.; KENT, K.M.; SATLER, L.F.; POPMA, J.J.; HONGSHENG, W.; LEON, M.B. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. **J Am Coll Cardiol**, 1998;31:43-49.

HOFFMANN, R.; MINTZ, G.S.; POPMA, J.; SATLER, L.F.; PICHARD, A.D.; KENT, K.M.; WALSH, C.; MAKELL, P.; LEON, M.B. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents. **J Am Coll Cardiol**, 1998;31:43-49.

HOFFMANN, R.; MINTZ, G.S.; DUSSAILLANT, G.R.; POPMA, J.J.; PICHARD, A.D.; SATLER, L.F.; KENT, K.M.; GRIFFIN, J.; LEON, M.B. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. **Circulation**, 1996; 94: 1247-1254.

HOLMES, D.R.; HOLUBROV, R.; VLIETSTRA, R.E.; KELSEY, S.F.; REEDER, G.S.; DORROS, G.; WILLIAMS D.O.; COWLEY, M.J.; FAXON, D.P.; KENT, K.M.; BENTIVOGLIO, L.G.; DETRE, K. Comparasion of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Registry. **J Am Coll Cardiol**, 1988; 1149-551.

HONDA, Y.; GRUBE, E.; DE LA FUENTE, L.M.; YOCK, P.G.; STERTZER, S.A.; FITZGERALD, P.J. Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. **Circulation**, 2001;104:380-383.

- HOSOKAWA, H.; SUZUKI, T.; UENO, K.; AIZAWA, T.; FUJITA, T.; TAKASE, S.; ODA, H. Clinical and angiographic follow-up of Adjunctive Balloon Angioplasty following Coronary Atherectomy Study (ABACAS). *Circulation*, 1996; 94: I-318. Abstract.
- IKARI, Y.; HARA, K.; TAMURA, T. Luminal loss and site of restenosis after Palmaz Schatz coronary stent implantation. *Am J Cardiol*, 1995; 76: 117-120.
- JAUCHEM, J.R.; LOPEZ, M.; SPRAGUE, E.A.; SCHWARTZ, C.J. Mononuclear cell chemoattractant activity from cultured arterial smooth muscle cells. *Exp Mol Pathol*, 1982; 37: 166-174.
- JAWIEN, A.; BOWEN POPE, D.F.; LINDER, V.; SCHWARTZ, S.M.; CLOWES, A.W. Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest*, 1992; 89: 507-511.
- JEROME, W.G.; LEWIS, J.C. Early atherogenesis in white carneau pigeons. *Am J Pathol*, 1984; 116: 56-68.
- JONASSON, L.; HOLM, J.; SKALLI, O.; BONDJERS, G.; HANSSON, G.K. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 1986; 6: 131-138.
- JORIS, I.; ZAND, T.; NUNNARI, J.J.; KROLIKOWSKI, F.J.; MAJNO, G. Studies in the pathogenesis of atherosclerosis, I: adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats. *Am J Pathol*, 1983; 113: 341-358.
- KARAS, S.P.; GRAVANIS, M.B.; SANTOIAN, E.C.; ROBINSON, K.A.; ANDERBERG, K.A.; KING, S.B III. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 20: 467-474.
- KASTRATI, A.; SCHOMIG, A.; ELEZI, S.; SCHUHLEN, H.; DIRSCHINGER, J.; HADAMITZKY, M.; WEHINGER, A.; HAUSLEITER, J.; WALTER, H.; NEUMANN, F.J. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 1428-36.
- KOBAYASHI, Y.; DE GREGORIO, J.; KOBAYASHI, N.; AKIYAMA, T.; REIMERS, B.; FINCI, L.; DI MARIO, C.; COLOMBO, A. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll*, 1999; 34: 651-9.

KORNOWSKI, R.; HONG, M.K.; TIO, F.O.; BRAMWELL, O.; WU, H.; LEON, M.B. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. **J Am Coll Cardiol**, 1998;31:224-230.

KU, D.N.; GIDDES, D.P.; ZARINS, C.K.; GLAGOV, S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. **Arteriosclerosis**, 1985;5:293-302.

LANE, D.M. Dramatic increase in the use of coronary stents. **Am J Cardiol**, 1999; 84:1141.

LEIBOVICH, S.J.; ROSS, R. The role of the macrophage in wound repair. **Am J Pathol**, 1975;78:71-100.

LINCOFF, A.M.; POPMA, J.J.; ELLIS, F.S.G.; HACKER P.A.C.; TOPOL, E.J. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. **J Am Coll Cardiol**, 1992; 5: 926-35.

MACH, F. Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in restenosis. **Atheroscler Thromb Vasc Biol**, 2000; 20:1699-700.

MAZZONE, T.; JENSEN, M.; CHAIT, A. Human arterial wall cells secrete factors that are chemotactic for monocytes. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 1983;80:5094-5097.

MCBRIDE, W.; LANGE, R.A.; HILLIS, D. Restenosis after successful coronary angioplasty: pathophysiology and prevention. **N Engl J Med**, 1988; 26: 1734-7.

MEHRAN, R.; DANGAS, G.; ABIZAID, A.; MINTZ, G.S.; LANSKY, A.J.; SATLER, L.F.; PICHARD, A.D.; KENT, K.M.; STONE, G.W.; LEON, M.B. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. **Circulation**, 1999;100:1872-8.

MEHTA, S.R.; YUSUF, S.; PETERS, R.J.; BERTRAND, M.E.; LEWIS, B.S.; NATARAJAN, M.K.; MALMBERG, K.; RUPPRECHT, H.; ZHAO, F.; CHROLAVICIUS, S.; COPLAND, I.; FOX, K.A.. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. **Lancet**, 2001; 358(9281):527-33.

MIKAHIL NETO, P.; Uma ferramenta computacional para processamento de imagens obtidas por cineangiocardiografia e avaliação da função ventricular esquerda. Campinas 1993. (Tese-Mestrado - Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Estadual de Campinas).

MINTZ, G.S.; POPMA, J.J.; PICHARD, A.D.; KENT, K.M.; SATLER, L.F.; WONG, C.S.; HONG, M.K.; KOVACH, J.; LEON, M.B. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. **Circulation**, 1996; 94:35-43.

MITTAL, S.; WEISS, D.L.; HIRSHFELD, J.W.J.; KOLANSKY, D.M.; HERRMANN, H.C. Comparation of outcome after stenting for de novo versus restenotic narrowings in native coronary arteries. **Am J Cardiol**, 1997; 80:711-5.

MORENO, P.R.; PALACIOS, I.F.; LEON, M.N.; RHODES, J.; FUSTER, V.; FALLON, J.T. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. **Am J Cardiol**, 1999; 84:462-6.

MORICE, M.C.; ZEMOUR, G.; BENEVISTE, E. Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a French multicenter study. **Cathet Cardiovasc Diagn**, 1995; 35: 1-7.

MOUSSA, I.; DI MARIO, C.; MOSES, J.; DI FRANCESCO, L.; REIMERS, B.; TOBIS, J.; COLOMBO, A. The impact of preintervention plaque area as determined by intravascular ultrasound on luminal renarrowing following coronary stenting. **Circulation**, 1996;94:I-261. Abstract.

MOUSSA, I.; MOSES, J.; DI MARIO, C.; BUSI, G.; REIMERS, B.; KOBAYASHI, Y.; ALBIERO, R.; FERRARO, M.; COLOMBO, A. The Stenting after Optimal Lesion Debulking Registry "SOLD": angiographic and clinical outcome. **Circulation**, 1998;98:1604-1609.

MUDRA, H.; REGAR, E.; KLAUSS, V.; WERNER, F.; HENNEKE, K.H.; SHAROUNI, E.; THEISEN, K. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents: in-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. **Circulation**, 1997; 95:363-70.

- MULLIKEN, J.B.; GOLDWYN, R. M. Impressions of Charles Stent. **Plast Reconstr Surg**, 1978; 62:173-176.
- MYLER, R.K.; SHAW, R.E.; STERTZER, S.H.; HECHT, H.S.; RYAN, C.; ROSENBLUM, J.; CUMBERLAND, D.C.; MURPHY, M.C.; HANSELL, H.N.; HIDALGO, B. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. **J Am Coll Cardiol**, 1992; 19:1641-1652.
- NEUMANN, F.J.; GAWAZ, M.; OTT, I.; MAY, A.; MOSSMER, G.; SCHOMIG, A. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. **J Am Coll Cardiol**, 1996; 27: 15-21.
- NOGUEIRA, E.A. Dados não publicados.
- NUNES, G.; SOUSA, A.G.M.S.; TANAJURA, L.F.L.; CANO, M.N.; MALDONADO, G.; FERES, F.; MATTOS, L.A.P.; PINTO, I.M.F.; SOUSA, J.E.M.R. Oclusão aguda pós-angioplastia coronária: manuseio precoce e evolução tardia. **Arq. Brás. Cardiol**, 1993; 6: 399-403.
- PALMAZ, J.C.; SIBBITT, R.R.; REUTER, S.R.; TIO, F.O.; RICE, W.J. Expandable intraluminal graft: A preliminary study. **Radiology**, 1985; 156: 73-77.
- PENN, IM.; GALLIGAN, L.; BROWN, R.I.G.; et al. Restenosis at the stent articulation: Is this a design flaw? **J Am Coll Cardiol**, 1992; 19 (suppl A): 291A.Abstract.
- PIETERSMA, A.; KOFFLARD, M.; DE WIT, L.E.A.; STINJEN, T.; KOSTER, J.F.; SERRUYS, P.; SLUITER, W. Late lumen loss after coronary angioplasty is associated with the activation status of circulating phagocytes before treatment. **Circulation**, 1995;91:1320-1325.
- PRATI, F.; DI MARIO, C.; MOUSSA, I.; REIMERS, B.; MALLUS, M.T.; PARMA, A.; LIOY, E.; COLOMBO, A. In-Stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent. An intravascular ultrasound study. **Circulation**, 1999;99:1011-1014.
- PUEL, J.; JOFFRE, F.; ROUSSEAU, H. Endo-prothèses coronariennes auto-expansives dans le prévention des restenoses après angioplastie transluminale. **Arch Mal Couer Vaiss**, 1987; 8: 1311-1312.

REIBER, J.H.C.; KOOIJMAN, C.J.; SLANGER, C.J.; GERBRANDS, J.J.; SCHUURBIERS, J.C.H.; BOER, A.D.; WIJNS, W.; SERRUYS, P.W.; HUGENHOLTZ, P.G. Coronary Artery Dimensions from Cineangiograms Methodology and Validation of a Computer Assisted Analyses Procedure. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, 1984;3:131-141.

REIBER, J.H.C.; SERRUYS, P.W. Quantitative Coronary Angiography In MARCUS, M.L.; SCHELBERT, H.R.; SKORTON, D.J.; WOLF, G.L. **Cardiac Imaging**, Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1991.p.211-280.

REIFART, N.; VANDORMAEL, M.; KRAJCAR, M.; GOHRING, S.; PREUSLER, W.; SCHWARZ, F.; STORGER, H.; HOFMANN, M.; KLOPPER, J.; MULLER, S.; HAASE, J. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. **Circulation**, 1997;96:91-98.

ROGERS, C.; EDELMAN ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. **Circulation**, 1995; 91: 2995-3001.

ROGERS, K.; KARNOVSKY, M.J. A rapid method for the detection of early stages of atherosclerotic lesion formation. **Am J Pathol**, 1988;133:451-455.

ROUBIN, G.S.; ROBINSON, K.A.; KING, S.B. 3RD.; GIANTURCO, C.; BLACK, A.J.; BROWN, J.E.; SIEGEL, R.J.; DOUGLAS, J.S. Jr. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. **Circulation**, 1987; 76: 841-897.

ROUSSEAU, H.; PUEL, J.; JOFFRE, F.; SIGWART, U.; DUBOUCHER, C.; IMBERT, C.; KNIGHT, C.; KROPF, L.; WALLSTEN, H. Self-expanding endovascular prosthesis: An experimental study. **Radiology**, 1987; 164: 709-714.

RUYGROK, P.N.; SERRUYS, P.W. Intracoronary stenting: From concept to custom. **Circulation**, 1996; 94:882-890.

SAPHIR, O.; GORE, I. Evidence for an inflammatory basis of coronary arteriosclerosis in the young. **Arch Pathol**, 1950;49:418-426.

SCHATZ, R.A.; PALMAZ, J.C.; TIO, F.O.; GARCIA, F.; GARCIA, O.; REUTER, S.R. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. **Circulation**, 1987; 76: 450-457.

- SCHOMIG, A.; NEUMANN, F.J.; KASTRATI, A.; SCHUHLEN, H.; BLASINI, R.; HADAMITZKY, M.; WALTER, H.; ZITZMANN-ROTH, E.M.; RICHARDT, G.; ALT, E.; SCHMITT, C.; ULM, K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996; 334: 1084-1089.
- SCHWARTZ, R.S. Animals models of human coronary restenosis. In Topol EJ, ed. **Textbook of Interventional Cardiology**. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1994: 365-81.
- SCHWATZ, R.S.; HUBER, K.C.; MURPHY, J.G.; EDWARDS, W.D.; CAMRUD, A.R.; VLIETSTRA, R.E.; HOLMES, D.R. Restenosis and proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 267-274.
- SCOBLYONKO, D.P.; BROWN, B.G.; MITTEN, S.; CALDWELL, J.H.; KENNEDY, J.W.; BOLSON, E.L.; DODGE, H.T. A New Digital Electronic Caliper for Measurement of Coronary Arterial Stenosis: Comparison with Visual Estimates and Computer-Assisted Measurements. *Am J Cardiol*, 1984;53:689-693.
- SERRUYS, P.W.; DE JAEGERE, P.; KIEMENEIJ, F.; MACAYA, C.; RUTSCH, W.; HEYNDRIX, G.; EMANUELSSON, H.; MARCO, J.; LEGRAND, V.; MATERNE, P.; et al., for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1994; 331: 489-495.
- SERRUYS, P.W.; LUIJTEN, H.E.; BEATT, K.J.; GEUSKENS, R.; FEYTER, P.J.; VAN DEN BRAND, M.; REIBER, J.H.C.; TEN KATEN, H.J.; VAN ES, G.A.; HUGENHOLTZ, P.G. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3 and 4 months. *Circulation*, 1988; 77: 361-71.
- SERRUYS, P.W.; STRAUSS, B.H.; BEATT, K.J.; BERTRAND, M.E.; PUEL, J.; RICKARDS; A.F.; MEIER, B.; GOY, J.J.; VOGT, P.; KAPPENBERGER, L.; et al. Angiography follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med*, 1991; 324: 13-17.

SHIRAN, A.; WEISSMAN, N.J.; LEIBOFF, B.; KENT, K.M.; PICHARD, A.; SATLER, L.F.; WU, H.; LEON, M.B.; MINTZ, G.S. Effect of preintervention plaque burden on subsequent intimal hyperplasia in stented coronary artery lesions. **Am J Cardiol**, 2000;86:1318-1321.

SIGWART, U.; PUEL, J.; MIRKOVITCH, V.; JOFFRE, F.; KAPPENBERGER, L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. **N Engl J Med**, 1987; 316: 701-706.

SIMONTON, C.; LEON, M.B.; BAIM, D.S.; HINOHARA, T.; KENT, K.M.; BERSIN, R.M.; WILSON, H.; MINTZ, G.S.; FITZGERALD, P.J.; YOCK, P.G.; POPMA, J.J.; HO, K.K.L.; CUTLIP, DE SENERCHIA C, KUNTZ, R.E. Optimal directional coronary atherectomy: final result of the Optimal Directional Atherectomy Study (OARS). **Circulation**, 1998;97:332-339.

SIRNES, P.A, GOLF, S.; MYRENG, Y.; MOLSTAD, P.; EMANUELSSON, H.; ALBERTSSON, P.; BREKKE, M.; MANGSCHAU, A.; ENDRESEN, K.; KJEKSHUS, J. Stenting In Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. **J Am Coll Cardiol**, 1996;28:1444-51.

SOUSA, A.G.M.R.; STAICO, R.; SOUSA, J.E.M.R. Revascularização do miocárdio percutânea: dos balões aos stents farmacológicos. In: SOUSA, A.G.M.R.; STAICO, R.; SOUSA, J.E.M.R. **Stent coronário aplicações clínicas**. São Paulo: Ateneu, 2001.p.1-9.

SOUSA, J.E.; COSTA, M.A.; ABIZAID, A.C.; REUSING, B.J.; ABIZAID, A.S.; TANAJURA, L.F.; KOZUMA, K.; VAN LANGENHOVE, G.; SOUSA, A.G.; FALOTICO, R.; JAEGER, J.; POPMA, J.J.; SERRUYS, P.W. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. **Circulation**, 2001;104:2007-2011.

SPRINGER, T.A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: a multistep paradigm. **Cell**, 1994;76:301-314.

THE GUIDE TRIAL INVESTIGATOR. IVUS-determined predictors of restenosis in PTCA and DCA: final report from the GUIDE trial, phase II. **J Am Coll Cardiol**, 1996;29:156A.

TOMMASINI, G.; RUBARTELLI, P.; PIAGGIO, M. A Deterministic Approach to Automated Stenosis Quantification. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, 1999;48:435-445.

TRILLO, I. The cell population of aortic fatty streaks in African green monkeys with special reference to granulocytic cells. **Atherosclerosis**, 1982;43:259-275.

VALENTE, A.J.; GRAVES, D.T.; VIALLE-VALENTIN, C.E.; DELGADO, R.; SCHWARTZ, C.J. Purification of a monocyte chemotactic factor secreted by nonhuman primate vascular cells in culture. **Biochemistry**, 1988;27:4162-4168.

VAN BEUSEKOM, H.M.M.; VAN DER GIESSEN, W.J.; VAN SUYLEN, R.J.; BOS, E.; BOSMAN, F.T.; SERRUYS, P.W. Histology after stenting of human saphenous vein bypass grafts: observations from surgically excised grafts 3 to 320 days after stent implantation. **J Am Coll Cardiol**, 1993;21:45-54.

VAN BEUSEKON, HMM.; WHELAN, DM.; HOLMA, SH.; et al. Stents but not balloon angioplasty induce chronic neointimal permeability. **Circulation**, 1995; 92 (suppl):I-87. Abstract.

WAKSMAN, R.; BHARGAVA, B.; WHITE, L.; CHAN, R.C.; MEHRAN, R.; LANSKY, A.J.; MINTZ, G.S.; SATLER, L.F.; PICHARD, A.D.; LEON, M.B.; KENT, K.K. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. **Circulation**, 2000;101:1895-1898.

WATANABE, T.; HIRATA, M.; YOSHIKAWA, Y.; NAGAFUCHI, Y.; TOYOSHA, H.; WATANABE, T. Role of macrophages in atherosclerosis. **Lab Invest**, 1985;53:80-90.

WRIGHT, K.C.; WALLACE, S.; CHARNSANGAVEJ, C.; CARRASCO, C.H.; GIANTURCO, C. Percutaneous endovascular stents: An experimental evaluation. **Radiology**, 1985; 156: 69-72.

7- ANEXOS

Anexo A-1-Dados antropométricos.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Altura (cm)	Peso (Kg)	ASC (m ²)
		1-masculino 2- feminino			
1	60	1	168	80	1,90
2	56	2	170	62	1,72
3	56	2	166	70	1,78
4	61	2	154	73	1,71
5	53	1	172	73	1,80
6	71	1	162	53	1,55
7	66	1	179	82	2,01
8	41	1	168	75	1,85
9	52	1	160	79	1,82
10	52	1	162	55	1,57
11	51	1	168	58	1,66
12	60	1	155	61	1,60
13	50	1	155	58	1,56
14	62	1	153	59	1,56
15	43	2	169	62	1,71
16	66	2	172	81	1,94
17	51	2	150	65	1,60
18	57	1	168	70	1,80
19	55	2	169	72	1,80
20	76	2	170	60	1,70
21	39	1	168	80	1,70
22	75	2	172	74	1,80
23	49	1	166	66	1,70
24	61	1	180	58	1,70
25	62	1	167	62	1,70
26	65	2	140	80	1,66

ASC: Área da superfície corporal.

Anexo A-2-Dados pressóricos.

Caso	PASAO (mmHg)	PADAO (mmHg)	PAMAO (mmHg)
1	101	68	78
2	92	60	73
3	116	76	89
4	125	65	85
5	110	80	90
6	145	75	98
7	166	90	115
8	130	80	93
9	170	110	130
10	130	90	103
11	138	77	97
12	120	70	92
13	170	100	123
14	150	90	110
15	130	78	95
16	132	78	114
17	100	66	84
18	122	80	94
19	120	80	93
20	140	80	100
21	180	90	120
22	130	80	96
23	120	80	93
24	135	75	95
25	130	70	90
26	132	70	90

PASAO: Pressão arterial sistólica da aorta; **PADAO:** Pressão arterial diastólica da aorta;

PAMAO: Pressão arterial média da aorta.

Anexo A-3-Diâmetro luminal mínimo.

Caso	DLM1 (mm)	DLM2 (mm)	DLM3 (mm)
1	0,88	2,77	1,09
2	0,81	2,08	2,33
3	0,60	2,75	0,43
4	0,79	2,71	0,85
5	0,00	2,90	1,97
6	0,82	3,60	0,00
7	0,18	3,14	1,51
8	1,54	3,37	0,43
9	0,74	1,82	1,09
10	0,78	2,85	0,62
11	1,35	2,22	1,03
12	0,00	1,95	0,52
13	0,82	2,57	1,31
14	0,43	2,32	1,39
15	1,02	2,17	1,68
16	1,08	3,12	2,25
17	0,00	2,99	0,03
18	1,22	2,82	2,31
19	0,71	2,96	1,14
20	0,63	1,86	0,47
21	0,39	2,14	0,00
22	0,76	2,08	1,41
23	0,83	1,61	0,23
24	0,79	2,81	2,18
25	0,56	1,64	1,56
26	0,79	2,12	0,88

DLM1: diâmetro luminal mínimo pré-stent; **DLM2:** diâmetro luminal mínimo pós-stent;

DLM3: diâmetro luminal mínimo no reestudo.

Anexo A-4-Diâmetros de referência interpolados.

Caso	DRI1 (mm)	DRI2 (mm)	DRI3 (mm)
1	3,47	2,83	3,28
2	2,44	2,08	2,39
3	3,15	2,75	2,54
4	3,36	2,72	4,92
5	3,09	2,90	3,12
6	3,38	3,92	3,49
7	3,80	3,52	3,62
8	3,26	3,54	2,55
9	1,83	2,34	1,97
10	3,03	2,82	3,11
11	2,60	2,24	2,17
12	2,64	1,99	3,25
13	2,57	2,60	2,93
14	2,64	2,39	2,37
15	2,55	2,17	2,45
16	4,17	3,78	3,03
17	3,41	2,99	3,40
18	2,72	2,82	2,99
19	2,59	3,06	2,81
20	2,26	2,31	2,12
21	2,69	2,60	2,88
22	2,28	2,05	2,43
23	2,16	2,22	2,06
24	3,17	3,13	3,31
25	2,28	2,17	2,07
26	2,79	2,78	2,55

DRI1: diâmetro de referência interpolado pré-stent;

DRI2: diâmetro de referência interpolado pós-stent; **DRI3:** diâmetro de referência interpolado no reestudo.

Anexo A-5-Percentuais de obstrução.

Caso	POI1	POI2	POI3
1	0,75	0,02	0,67
2	0,67	0,00	0,03
3	0,81	0,00	0,83
4	0,76	0,00	0,83
5	1,00	0,00	0,37
6	0,76	0,08	1,00
7	0,95	0,11	0,58
8	0,53	0,05	0,83
9	0,60	0,22	0,45
10	0,74	-0,01	0,80
11	0,48	0,01	0,52
12	1,00	0,02	0,84
13	0,68	0,01	0,55
14	0,84	0,03	0,41
15	0,60	0,00	0,31
16	0,74	0,17	0,26
17	1,00	0,00	0,99
18	0,55	0,00	0,23
19	0,73	0,03	0,60
20	0,72	0,19	0,78
21	0,86	0,18	1,00
22	0,67	-0,02	0,42
23	0,62	0,27	0,89
24	0,75	0,10	0,34
25	0,76	0,24	0,25
26	0,72	0,24	0,66

POI1: percentagem da obstrução interpolado pré-stent;

POI2: percentagem da obstrução interpolado pós-stent; **POI3:** percentagem da obstrução interpolado no reestudo.

Anexo A-6-Ganhos e perdas.

Caso	GI (mm)	GIR	PT (mm)	PTR	GL (mm)	GLR
1	1,89	0,67	1,68	0,51	0,21	0,06
2	1,27	0,61	-0,24	-0,10	1,51	0,63
3	2,15	0,78	2,32	0,91	-0,17	-0,07
4	1,92	0,71	1,87	0,38	0,06	0,01
5	2,90	1,00	0,93	0,30	1,97	0,63
6	2,79	0,71	3,60	1,03	-0,82	-0,23
7	2,96	0,84	1,63	0,45	1,33	0,37
8	1,83	0,52	2,95	1,16	-1,12	-0,44
9	1,09	0,47	0,73	0,37	0,35	0,18
10	2,07	0,73	2,23	0,72	-0,16	-0,05
11	0,87	0,39	1,19	0,55	-0,32	-0,15
12	1,95	0,98	1,44	0,44	0,51	0,16
13	1,75	0,67	1,26	0,43	0,49	0,17
14	1,90	0,79	0,93	0,39	0,97	0,41
15	1,15	0,53	0,49	0,20	0,66	0,27
16	2,04	0,54	0,87	0,29	1,17	0,39
17	2,99	1,00	2,96	0,87	0,03	0,01
18	1,60	0,57	0,51	0,17	1,09	0,36
19	2,25	0,74	1,82	0,65	0,43	0,15
20	1,23	0,53	1,39	0,66	-0,16	-0,08
21	1,75	0,67	2,13	0,74	-0,38	-0,13
22	1,33	0,65	0,68	0,28	0,65	0,27
23	0,78	0,35	1,39	0,67	-0,60	-0,29
24	2,02	0,65	0,63	0,19	1,38	0,42
25	1,09	0,50	0,08	0,04	1,00	0,48
26	1,33	0,48	1,24	0,49	0,09	0,04

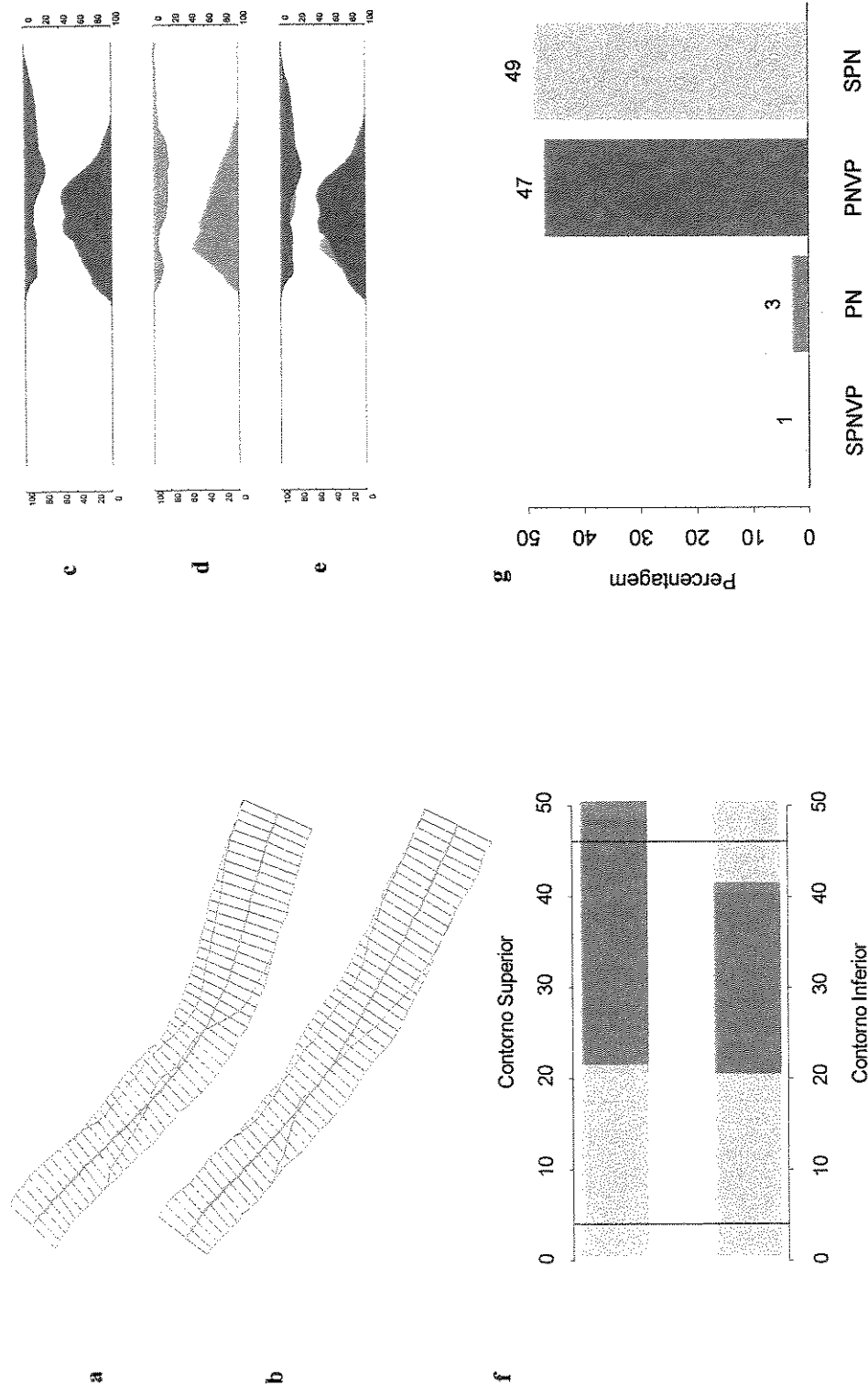
GI: ganho imediato; **GIR:** ganho imediato relativo; **PT:** perda tardia; **PTR:** perda tardia relativa; **GL:** ganho líquido; **GLR:** ganho líquido relativo.

Anexo A-7-Áreas.

Caso	ACT (mm ²)	API (mm ²)	APNT (mm ²)	ACI (mm ²)	APNI (mm ²)	ACS (mm ²)	APNS (mm ²)
1	13,24	22,99	14,28	09,22	09,91	04,02	04,37
2	00,00	06,67	00,00	00,00	00,00	00,00	00,00
3	08,63	22,50	17,26	01,28	03,37	07,50	13,88
4	06,91	13,09	24,67	04,69	22,35	02,31	02,31
5	05,67	19,33	08,46	02,24	03,79	03,41	04,67
6	22,50	27,39	52,32	13,86	29,48	08,45	22,84
7	04,93	11,82	07,82	01,71	02,11	02,46	05,71
8	07,25	11,35	09,54	06,02	08,13	01,14	01,41
9	01,34	03,01	02,39	00,98	01,29	00,32	01,10
10	14,04	18,91	31,90	08,91	17,81	04,93	14,09
11	01,21	02,88	04,67	00,00	02,13	01,19	02,54
12	07,32	27,78	08,23	03,19	03,58	04,05	04,65
13	12,00	14,63	16,22	03,28	05,85	08,62	10,38
14	02,68	03,31	05,71	00,92	02,10	01,77	03,61
15	03,12	14,18	06,24	00,96	00,98	02,00	05,26
16	02,97	14,11	03,45	01,01	01,47	01,96	01,98
17	15,29	40,94	17,38	04,96	06,28	10,77	11,10
18	02,76	09,53	02,97	01,03	01,27	01,68	01,70
19	03,97	11,00	04,09	03,74	03,86	00,23	00,23
20	03,92	03,97	08,70	02,03	05,97	01,94	02,73
21	26,76	37,00	37,17	14,03	20,63	12,41	16,54
22	02,66	06,71	03,50	00,00	00,00	02,66	03,50
23	06,79	06,89	10,61	03,41	05,42	03,32	05,19
24	10,74	17,70	12,49	07,18	08,07	03,53	04,41
25	04,03	08,88	04,25	02,40	02,56	01,59	01,68
26	00,76	10,73	07,56	00,24	00,37	00,50	07,19

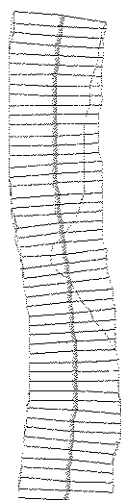
ACT: Área confluyente total; API: Área da placa inicial; APNT: Área de proliferação neointimal total;

ACI: Área confluyente inferior; APNI: Área de proliferação neointimal inferior; ACS: Área confluyente superior; APNS: Área de proliferação neointimal superior.



Legendas - **a**: morfologia da placa inicial (pré-stent); **b**: morfologia da proliferação neo-intimal (no reestudo); **c**: distribuição da placa inicial; **d**: distribuição da proliferação neo-intimal; **e**: superposição c/d; **f**: representação dos pontos dos contornos superior e inferior conforme a distribuição da proliferação neo-intimal; **g**: gráfico de barras representando a percentagem da proliferação neo-intimal.

PN: Proliferação neo-intimal; **PNVP**: Proliferação neo-intimal vinculada à placa; **SPN**: Sem proliferação neo-intimal; **SPNVP**: Sem proliferação neo-intimal vinculada à placa.



a



b



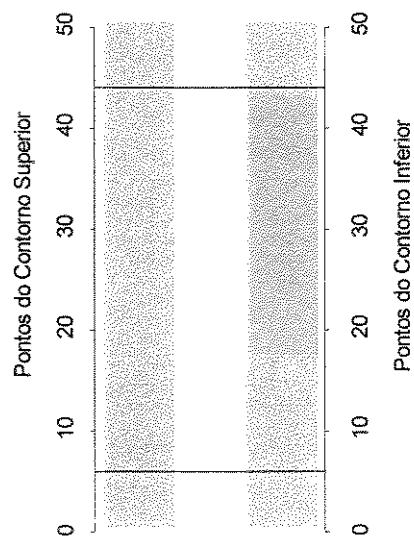
c



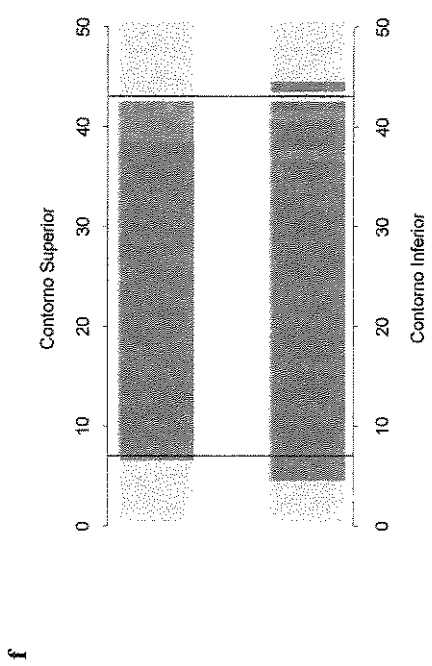
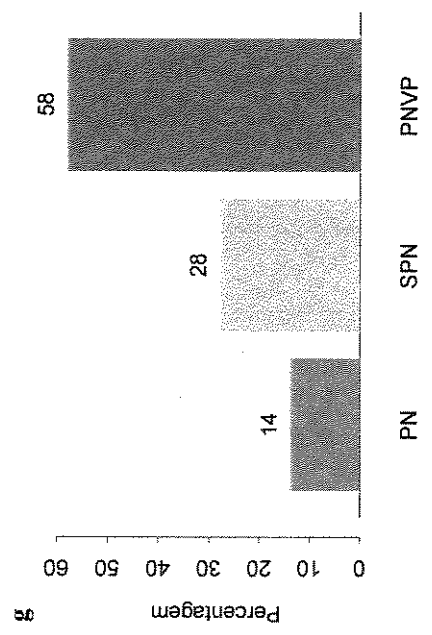
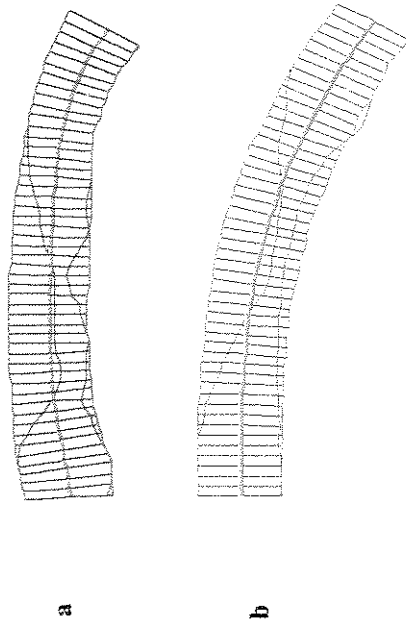
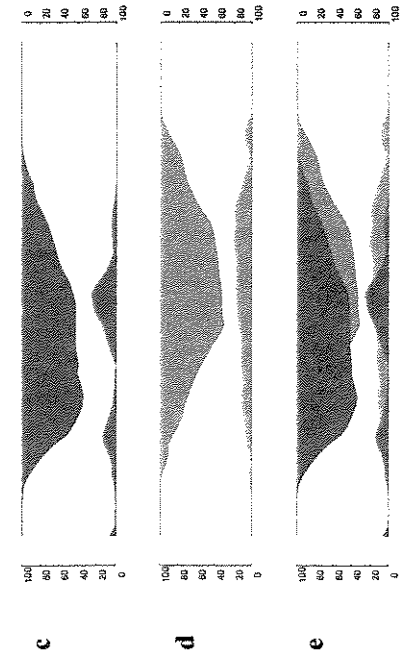
d

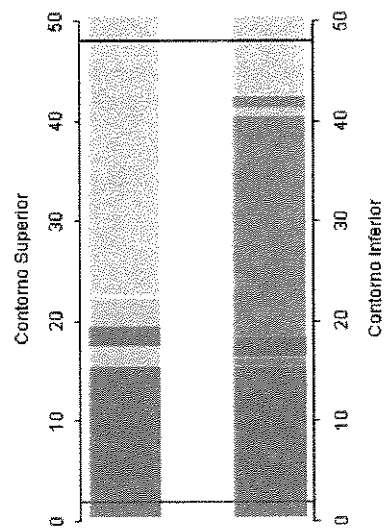
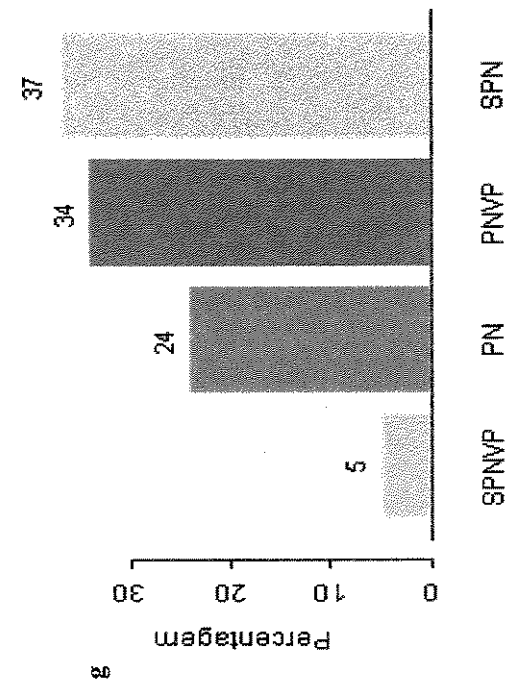
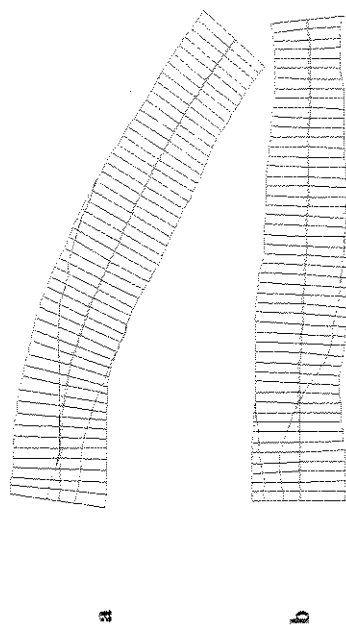
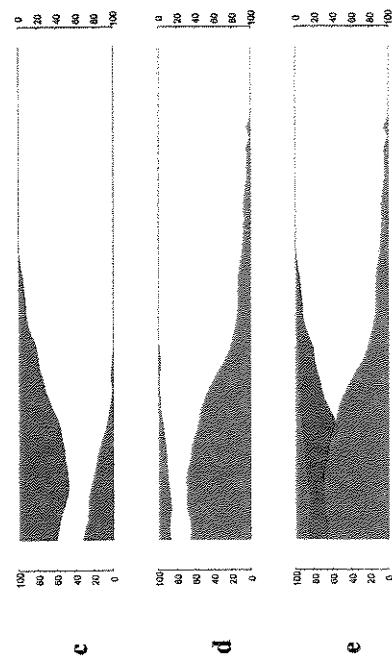


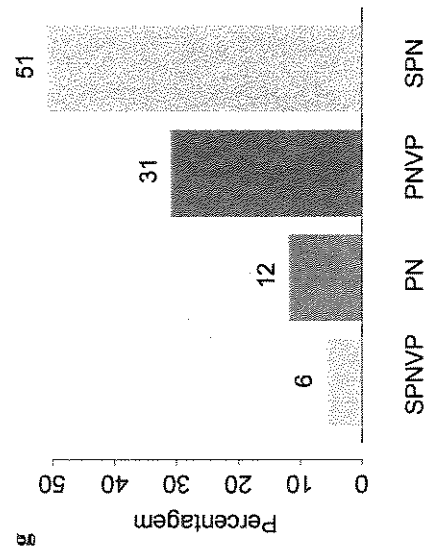
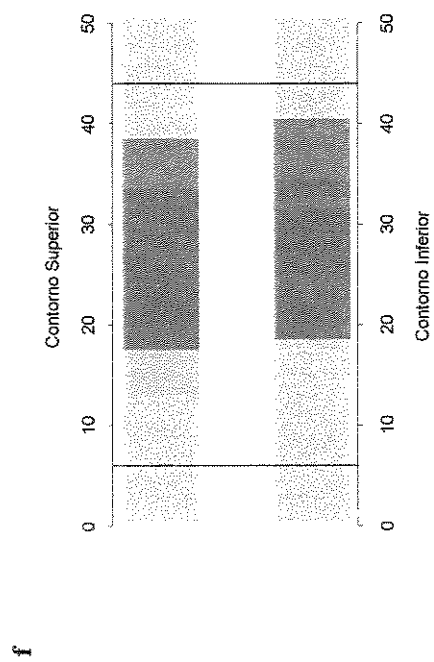
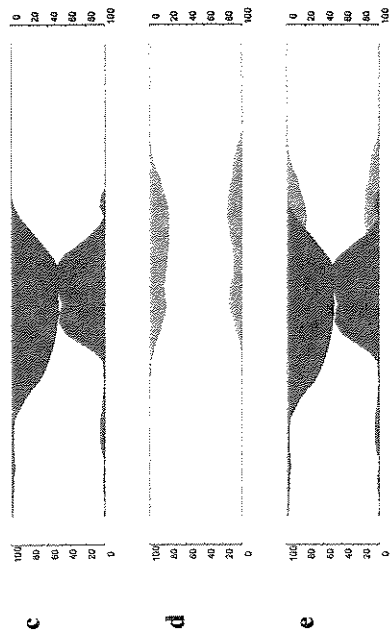
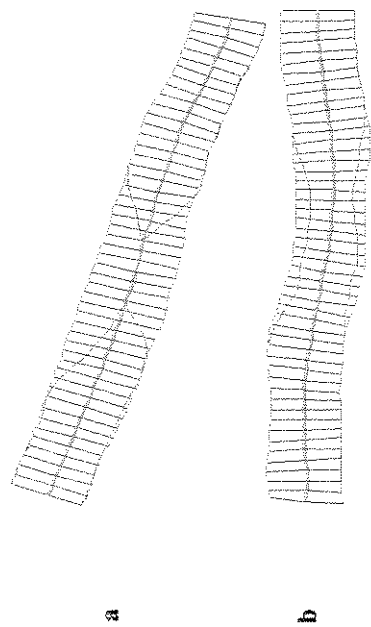
e

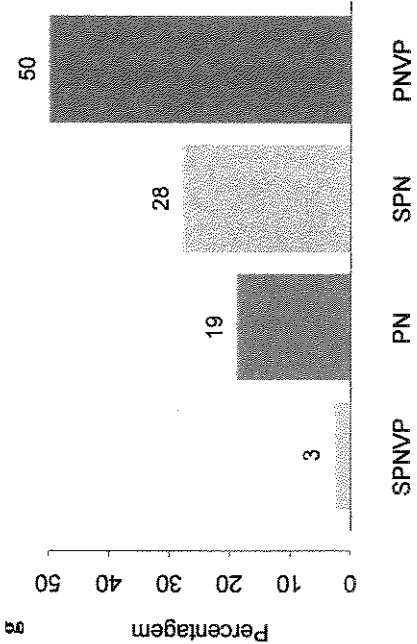
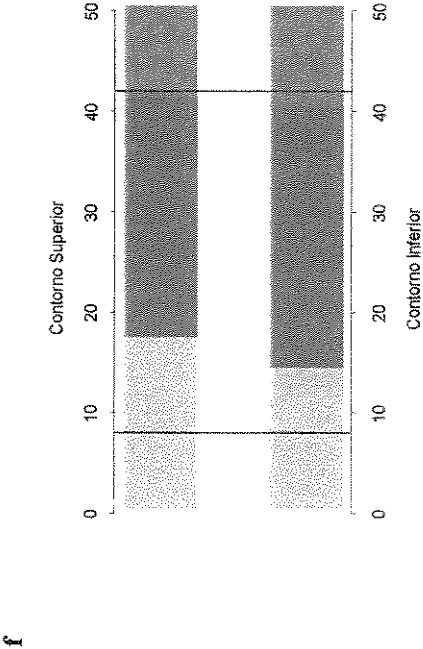
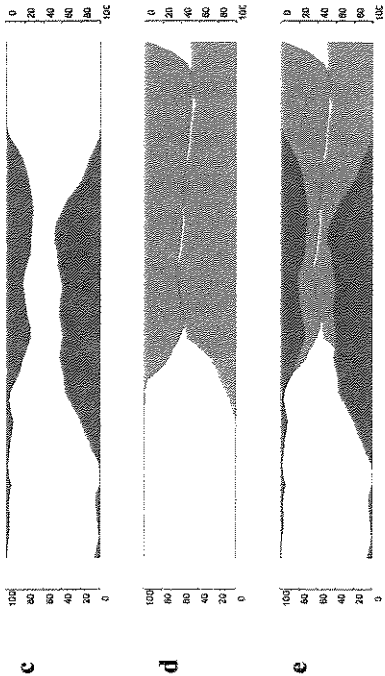
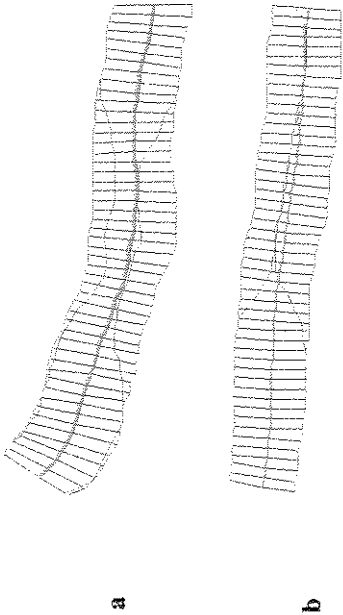


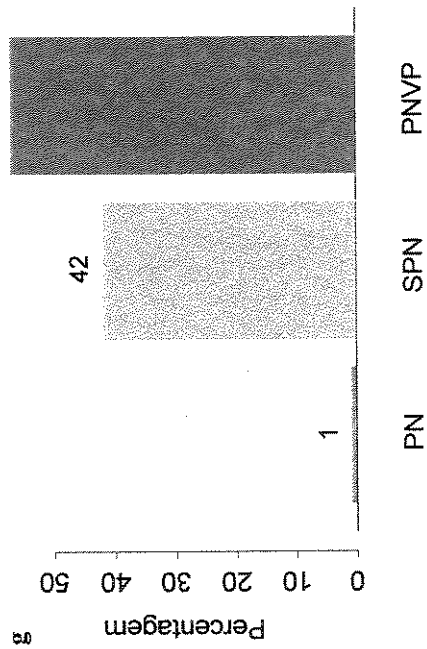
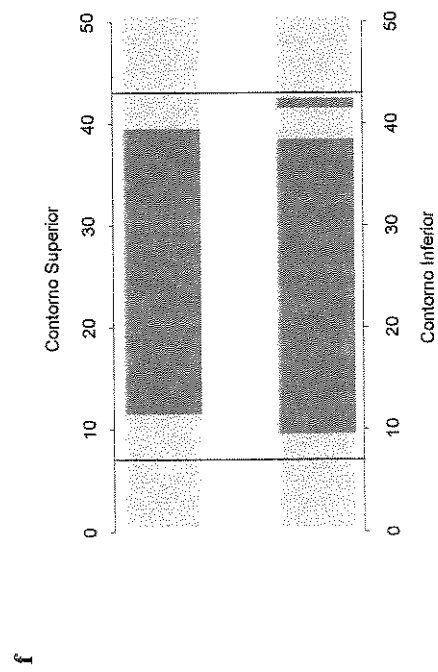
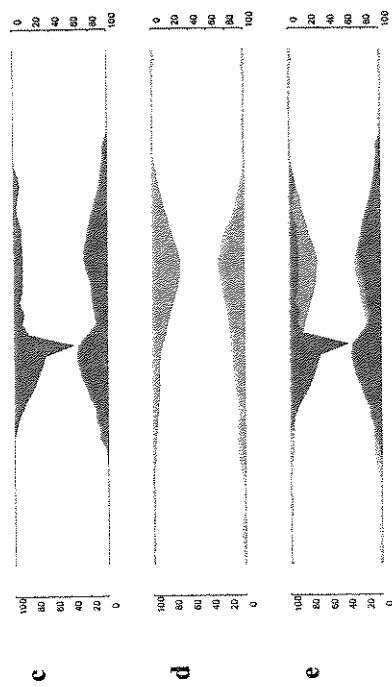
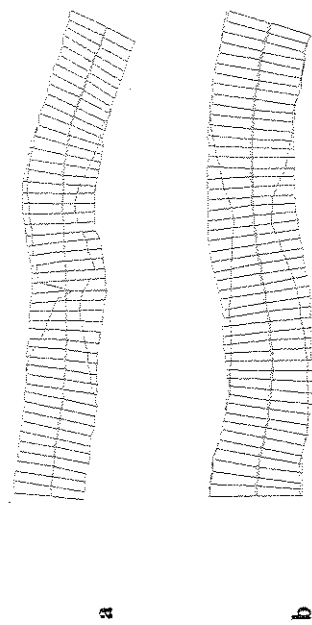
f





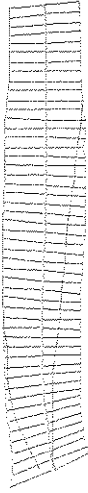








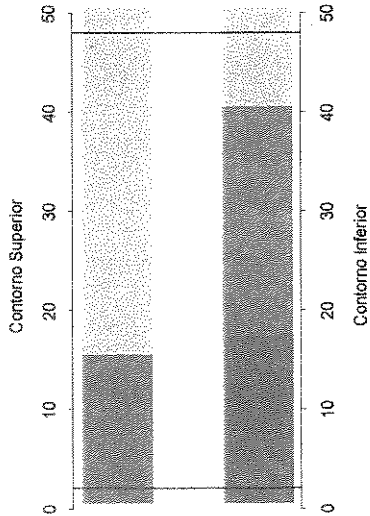
a

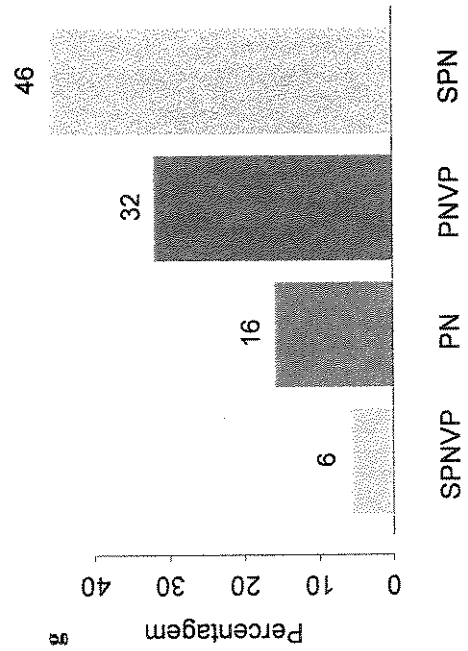
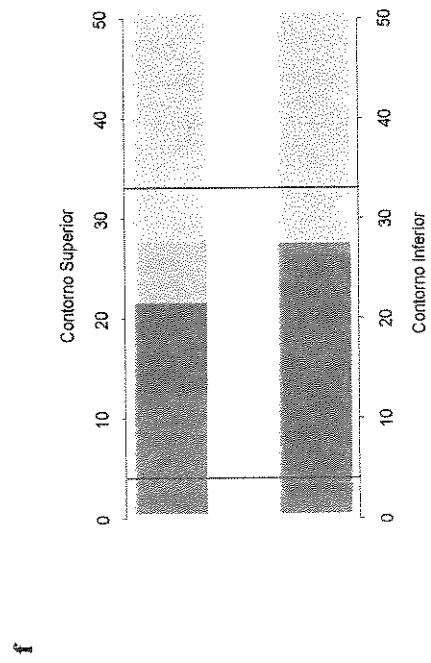
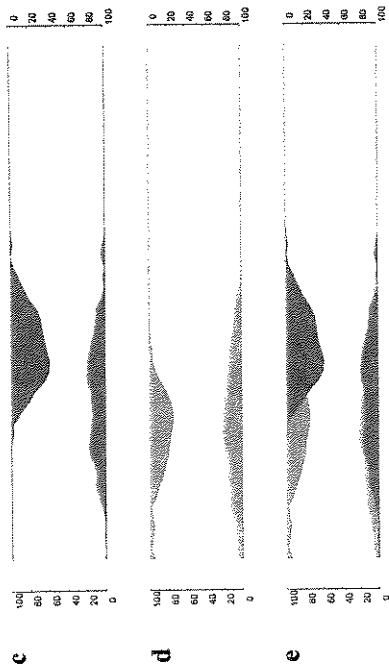
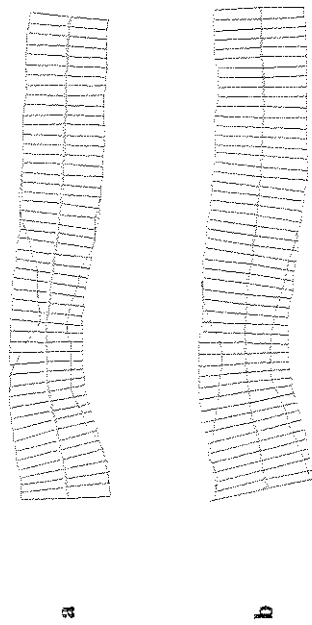


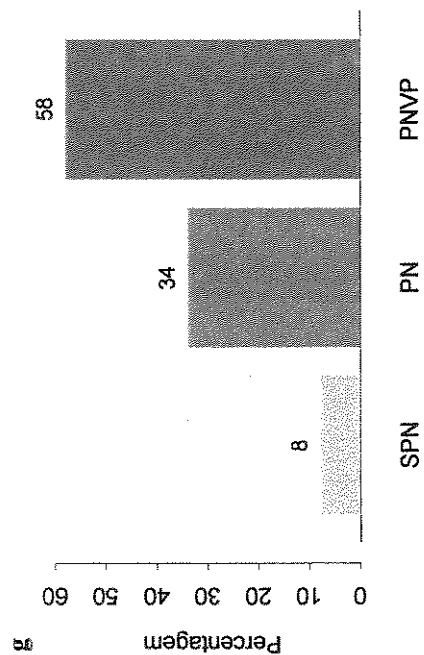
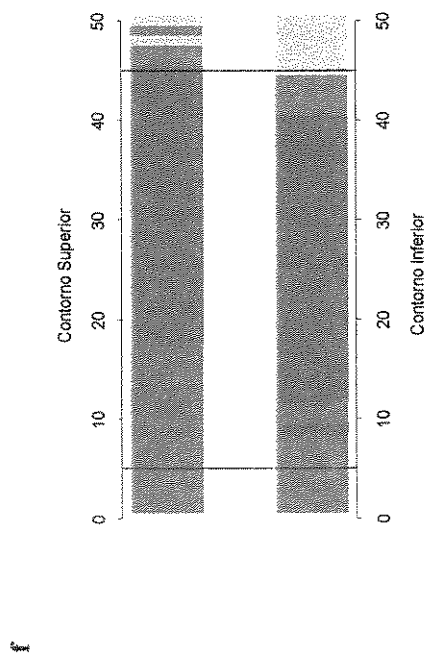
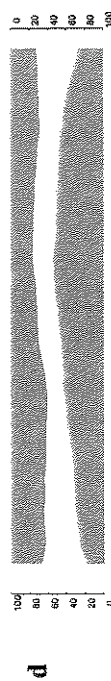
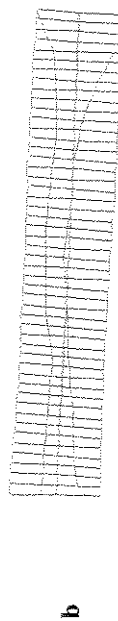
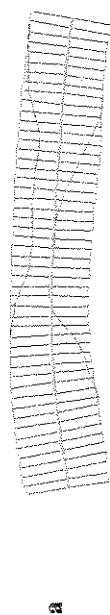
b

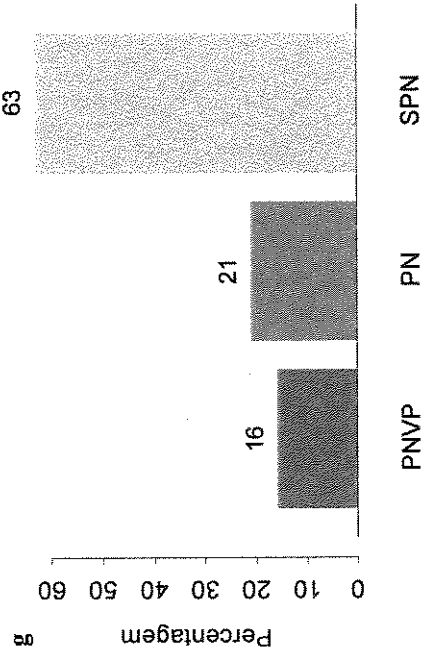
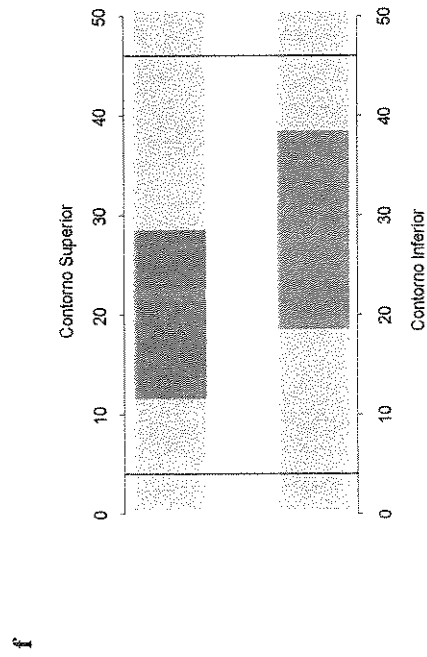
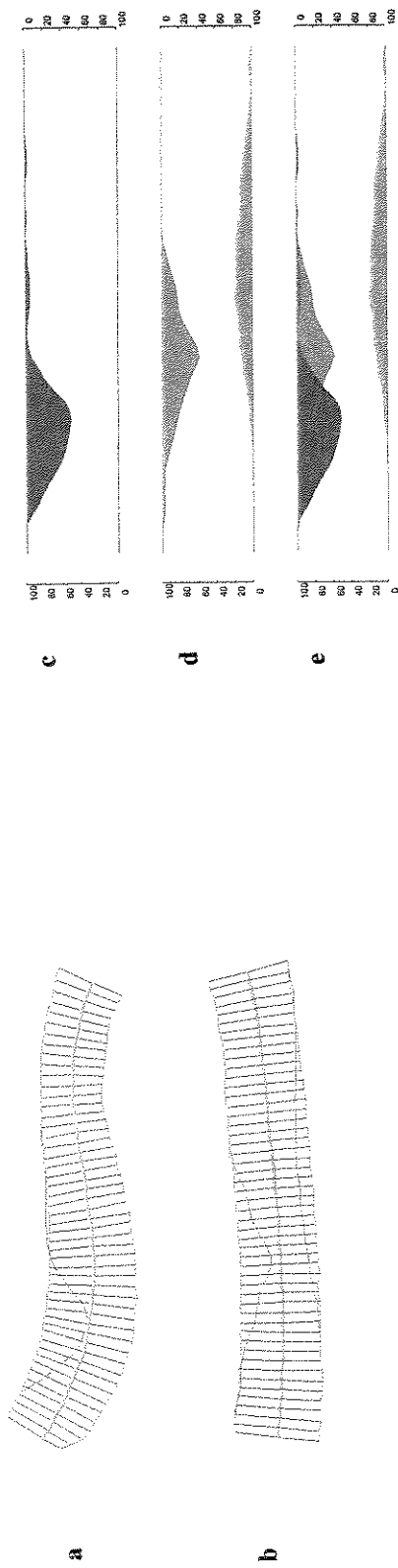


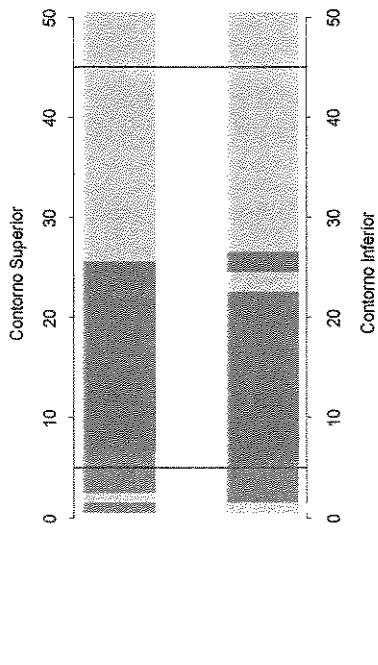
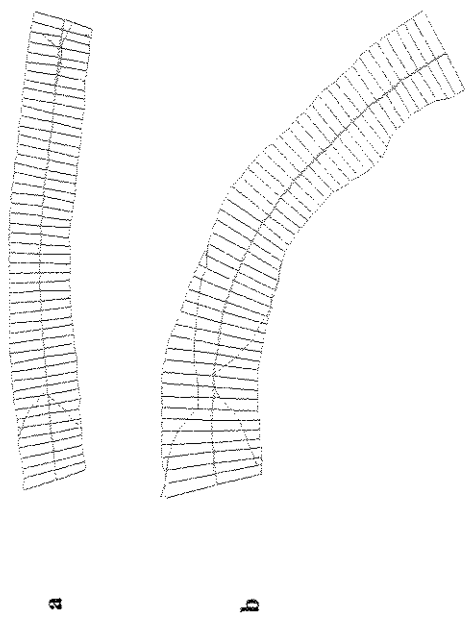
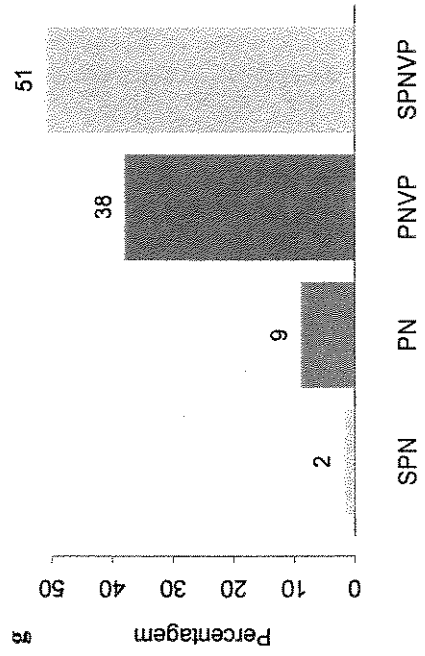
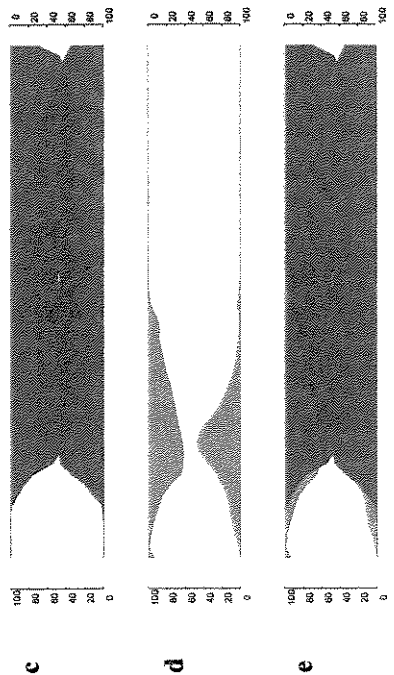
f

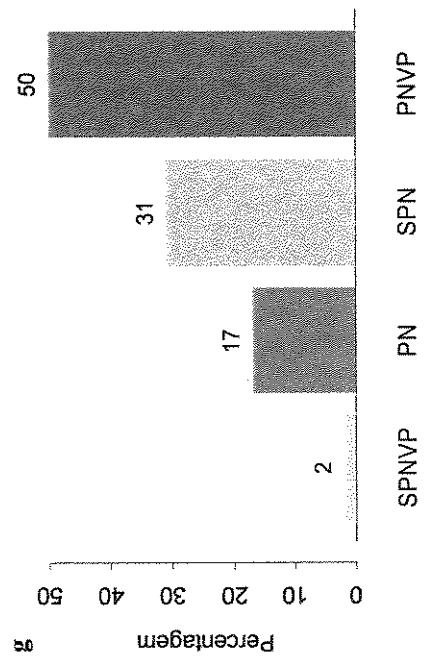
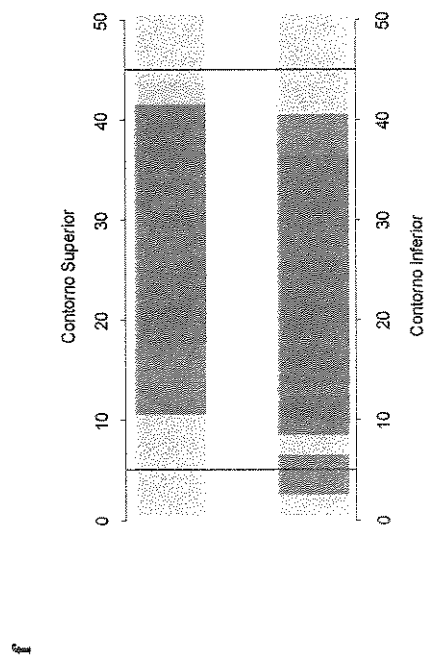
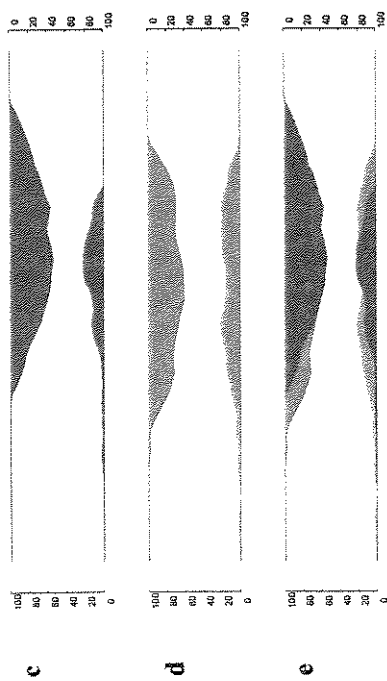
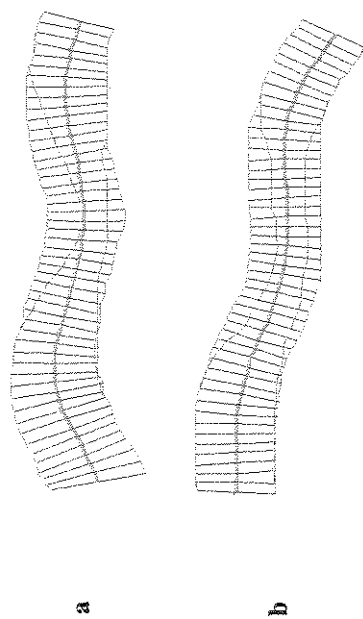


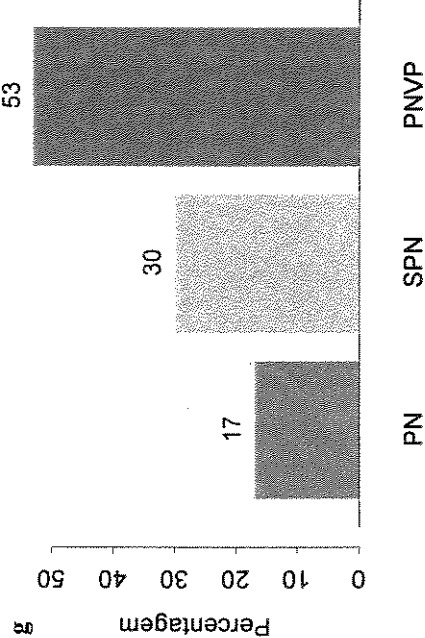
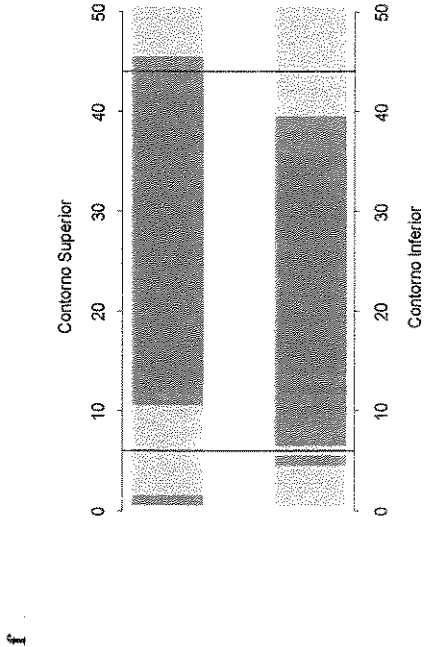
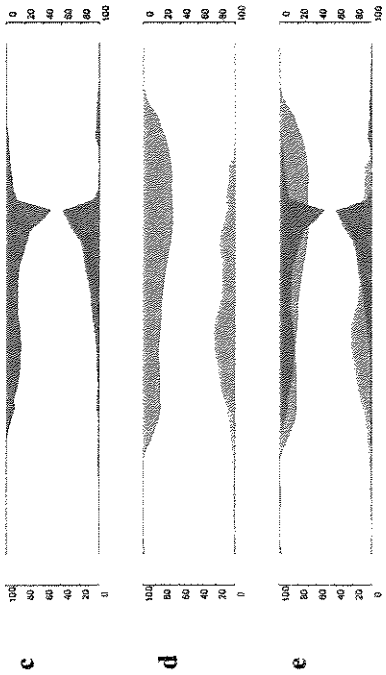
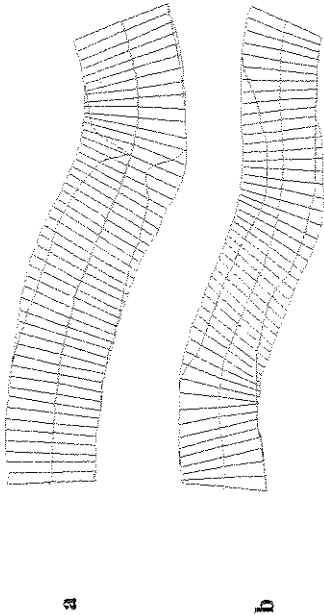


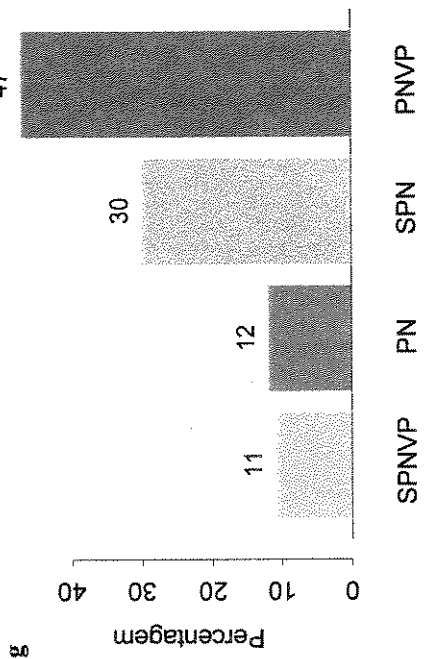
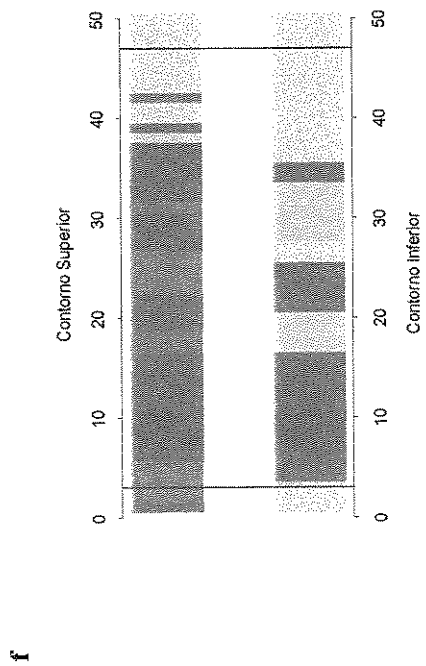
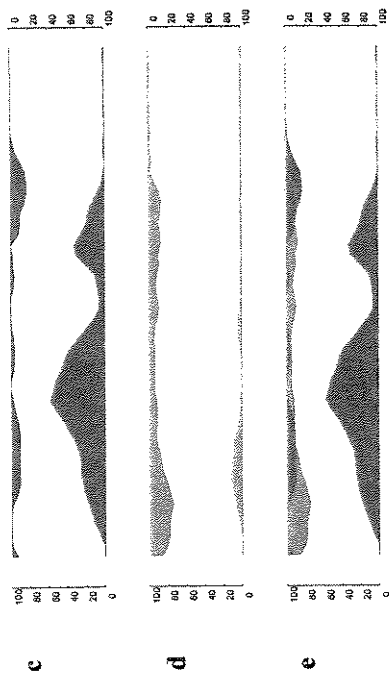
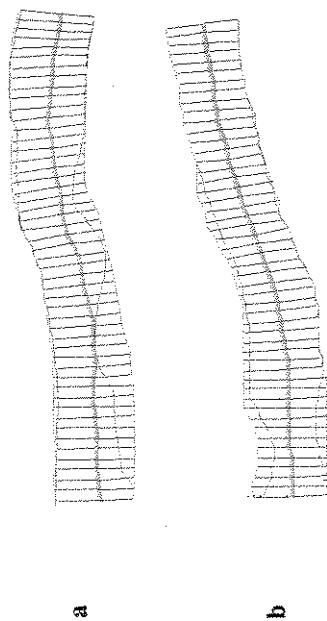


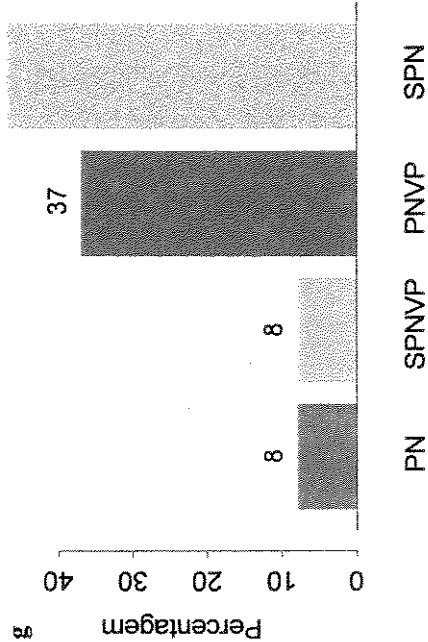
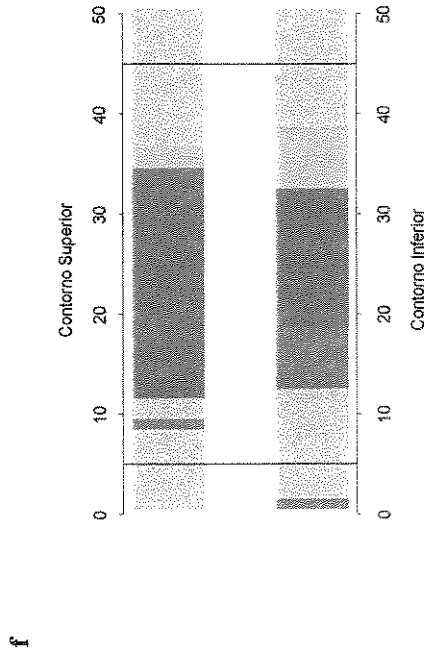
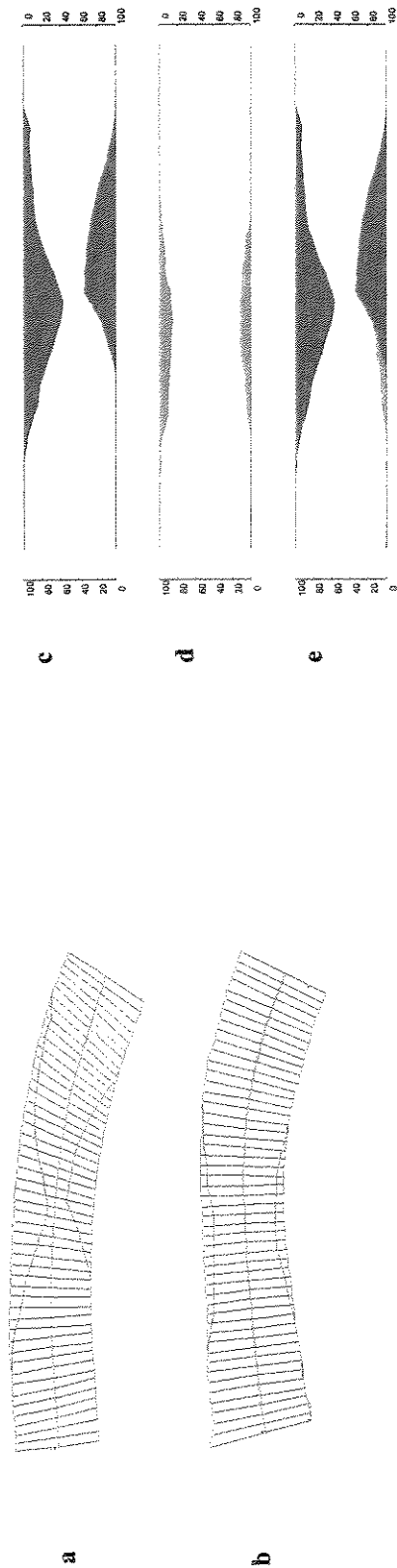


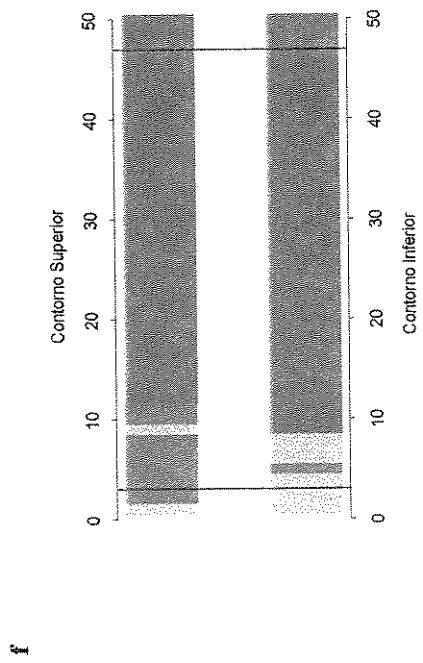
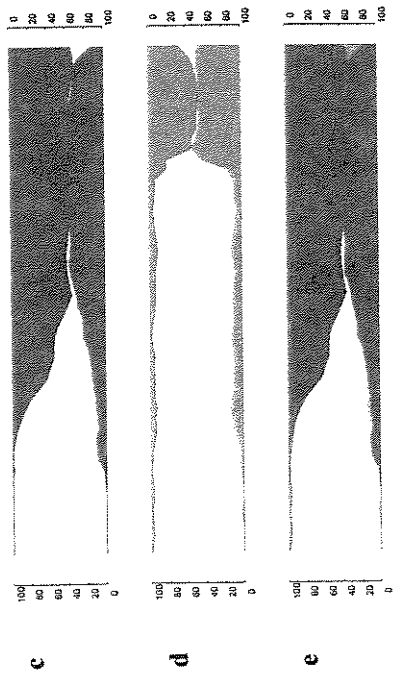
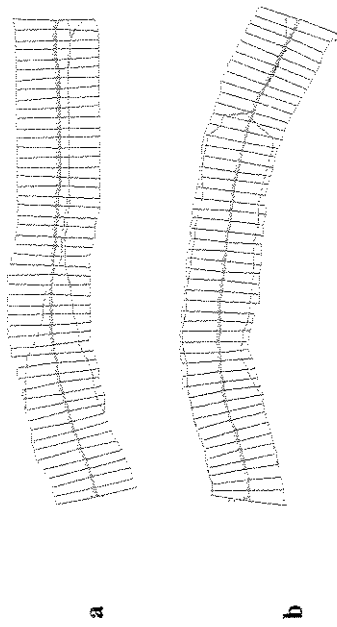






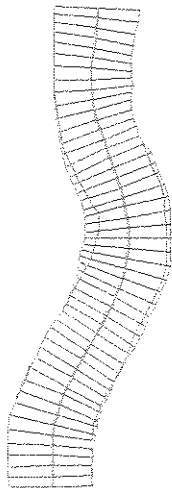




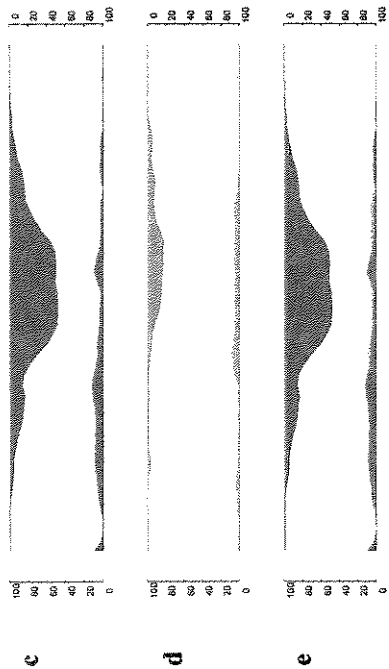




a



b



c

d

e

f

