

**MARIA SANALI MOURA DE OLIVEIRA PAIVA**

**Diferenças na resposta inflamatória a implante eletivo  
de *stent* coronário entre pacientes com e sem diabetes**

Tese apresentada ao Departamento de Cardiopneumologia da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiopneumologia

Orientador: Professor Doutor Carlos Vicente Serrano Júnior

São Paulo

2005

Para Aldair, Hugo e Gustavo... é claro!

## **AGRADECIMENTOS**

Segundo André Comte-Sponville, ... “a gratidão é um segundo prazer, que prolonga um primeiro, como um eco de alegria à alegria sentida, como uma felicidade a mais para um mais de felicidade”. A gratidão é nisso o segredo da amizade, não pelo sentimento de uma dívida, pois nada se deve aos amigos, mas por superabundância de alegria comum, de alegria recíproca, de alegria partilhada.

Fico, portanto, imensamente feliz em poder ser grata ao Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr., médico assistente da Unidade Clínica de Coronariopatía Aguda, por todo apoio, credibilidade e disponibilidade na orientação deste trabalho; ao Dr. Hans G. Rapold, cardiologista, professor associado da Universidade de Medicina de Basel - Suíça, pela amizade e pelas contribuições científicas de tanta valia para a conclusão desta tese; ao Prof. Dr. José Carlos Nicolau, Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatía Aguda do INCOR, por aqueles poucos momentos de convívio e informações que valeram por uma vida; ao Prof. Dr. Protásio L. Luz, Diretor da Unidade de Aterosclerose do INCOR e ao Dr. José Antônio F. Ramires, Diretor do INCOR, pela confiança e pelo desafio ao qual me lançaram; aos médicos assistentes da Unidade Clínica de Coronariopatía Aguda do INCOR, Dr. Luciano Moreira Baracioli, Dr. Roberto Rocha C. V. Giraldez e Dr. João Clima da Silva, pelas sugestões e pela oportunidade de um convívio tão agradável; à enfermeira de pesquisa clínica da

Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda, M<sup>a</sup> Auxiliadora Ferraz, pela amizade e pelo acolhimento irrestritos; às secretárias da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda, Helenice Teixeira e Cláudia Cizotto, pelo suporte técnico; às secretárias da Pós-graduação, Juliana Lattari Sobrinho, Eva Malheiros Guiss de Oliveira e Neuza Rodrigues Dini, pela solicitude e simpatia com que sempre nos recebem; ao Dr. Juliano Lara Fernandes, cardiologista, pós-graduando do INCOR, à Dra. Heloísa Blotta, do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciência Médicas da UNICAMP e a Rômulo T. D. Oliveira, pós-graduando dessa instituição, pela viabilização e realização da etapa laboratorial deste trabalho; ao Dr. José Ricardo Lagreca, Diretor Geral do Hospital Universitário Onofre Lopes - UFRN, pela amizade de tantos anos e por sempre acreditar em mim; ao Dr. José Madson Vidal, Diretor do Instituto do Coração de Natal, pelo suporte administrativo imprescindível na realização desta tese; ao Dr. Eimard Fernandes, Diretor do Natal Hospital Center, pelas constantes palavras de incentivo; aos meus sócios e amigos, Dr. Itamar Ribeiro de Oliveira e Dra. Ludmilla da Rocha R. de Oliveira, por não me deixarem sentir remorso diante de tantas ausências; às enfermeiras Celina Yukiko Nakao G. Amaral, Gessilane Marques e Sílvia Natch, pela ajuda com fichas, prontuários e pacientes; à Dra. Sandra Mendonça, cardiologista clínica do INCOR-Natal, pela ajuda no acompanhamento dos pacientes; à nossa secretária Kelly Cristina F. da Silva, que jamais me diz não, e pela sua capacidade de metamorfose na resolução de tantos pequenos grandes problemas; a toda a equipe de enfermagem dos Hospitais Promater-INCOR Natal, Natal Hospital Center e

Hemovida, assim como, todo o corpo de funcionários destas instituições; a Leila Medeiros, pela cuidadosa revisão ortográfica; a Fernando Chiriboga, pela capacidade criativa na elaboração da capa; a Ítalo Azevedo e Sílvia Sirota, pelas contribuições nas tabelas e gráficos; a Leiliane Trindade pela digitação dos dados; a Thomas Enders, pela disponibilidade com as infundáveis análises estatísticas; aos pacientes, que se dispuseram a nos ajudar, tornando-se “sujeitos da pesquisa”, mas, antes de tudo, por serem pessoas muito especiais.

Por fim, não apenas agora, mas sempre, em cada instante da minha vida, a meus pais. Por esse amor incondicional, irrestrito, sem limites, que só os pais sabem dar. O que eu seria sem vocês?

A meus irmãos, por essa força invisível que nos une, que nos dá confiança e fortalece nossas raízes.

A meu marido, Aldair de Sousa Paiva, que vem comigo há tantos anos, mas que a cada dia me faz acreditar que foi ontem! Por seu amor e companheirismo. Por me aceitar como sou. E, principalmente, por ter-me feito mãe dos nossos maiores tesouros, nossos filhos, Hugo e Gustavo. Por vocês tudo...sempre!

**Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva**

Natal, março de 2005

...“O objeto de conhecimento mais elevado é a natureza essencial do Bem, do qual deriva o valor de tudo que é bom e certo para nós.”

*Platão*

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Papel da inflamação na doença arterial coronária crônica	20
1.2 Doença arterial coronária e diabetes	30
1.3 Resposta inflamatória após implante de <i>stent</i>	36
2 OBJETIVOS	39
3 MATERIAL E MÉTODOS	41
3.1 Critérios de inclusão	42
3.2 Critérios de exclusão	43
3.3 Protocolo experimental	43
3.4 Dosagem da P-Selectina e sICAM-1	44
3.5 Dosagem da Proteína C-reativa de alta sensibilidade	45
3.6 Técnica da angioplastia coronária	46
3.7 Análise estatística	48
4 RESULTADOS	50
4.1 Características clínicas, angiográficas e fatores de risco	51
4.2 Marcadores inflamatórios após implante de <i>stent</i>	56
5 DISCUSSÃO	65
6 CONCLUSÕES	72
7 ANEXOS	74
8 REFERÊNCIAS	83



## LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
APO-E	Apolipoproteína E
AT-1	Angiotensina -1
ARIC	<i>The Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>
ATC	Angioplastia Transluminal Coronária
AGEs	Produtos finais da glicação avançada
ADP	Adenosina Difosfato
Ac	Anticorpo
Ag	Antígeno
AAS	Ácido Acetil Salicílico
ARTS	<i>Arterial Revascularization Therapies Study</i>
BARI	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation</i>
CAMs	Moléculas de adesão celular
CD	Cluster of differentiation
CAPRIE	<i>Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events</i>
CREDO	<i>Clopidogrel Reduction of Events During extended Observation</i>
CENIC	Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares
DAC	Doença Arterial Coronária
DM	Diabético
NDM	Não diabético
ENOS	Óxido Nítrico Sintetase endothelial

ECA	Enzima de Conversão da Angiotensina
F	French
<i>FREEDOM</i>	<i>Elegibility Type II DM patients with MV-CAD eligible for stent or surgery</i>
GP	Glicoproteína
HsPCR	PCR de alta sensibilidade
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular -1
IL	Interleucina
IM	Infarto do miocárdio
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LFA-1	<i>Linfocyte Function Antigen-1</i>
MCSF	Fator estimulador de colônia de macrófagos
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein -1</i>
MONICA	<i>MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease</i>
NHANES	<i>National Health And Nutrition Examination Survey</i>
NF $\beta$ B	Fator Nuclear Kappa $\beta$
NOS	Óxido Nítrico Sintase
ODN-s	<i>Directed anti-sense Oligodeoxyribonucleotides</i>

PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PPAR	<i>Peroxisome Proliferator-Activator Receptor</i>
PAR	<i>Protease Activator Receptor</i>
PAF	<i>Platelet Activated Factor</i>
PCR	Proteína C-Reativa
PSGL-1	<i>P- selectin glicoprotein ligand-1</i>
r-PSGL-Ig	Imunoglobulina recombinante do PSGL
RNA	Ácido Ribonucleotídeo
RAGE	Receptores para os AGE
RAVEL	<i>RANdomized study with the sirolimus-eluting bx Velocity balloon Expandable stent</i>
sP-Selectina	P-selectina plasmática ou solúvel
SIRIUS	<i>Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with De Novo Coronary Artery Lesions</i>
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
TGF $\beta$	<i>Tissue Growth Factor - <math>\beta</math></i>
TF	Fator Tecidual
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VCAM -1	Molécula de adesão celular vascular -1
VEGF- $\alpha$	<i>Vascular Endothelium Growth Factor -<math>\alpha</math></i>

## RESUMO

Paiva, MS. *Diferenças na resposta inflamatória a implante eletivo de stent coronário entre pacientes com e sem diabetes*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 110p.

**INTRODUÇÃO:** Pacientes diabéticos têm maior risco de eventos coronários quando submetidos a implante de *stent*, refletindo, provavelmente, uma resposta pró-inflamatória. **OBJETIVOS:** Caracterizar a resposta inflamatória a *stent* coronário em portadores de angina estável, com e sem diabetes. **METODOLOGIA:** Amostras sanguíneas foram obtidas de 41 pacientes diabéticos e 46 não diabéticos, antes, 24h, 48h e 4 semanas após o implante eletivo de *stent* coronário. Todos os pacientes usaram clopidogrel e os procedimentos obtiveram sucesso. Foram mensurados a proteína C-reativa (PCR) por nefelometria, a P-selectina solúvel (s) e a molécula de adesão intercelular-1 solúvel (sICAM-1) através da técnica ELISA. **RESULTADOS:** Diabéticos e não diabéticos apresentaram, respectivamente, concentração pré-procedimento de PCR  $5,2 \pm 7,3$  e  $7,1 \pm 12,1$  mg/L, com  $p=0,74$ . A sP-selectina variou entre os diabéticos de  $136,7 \pm 75,5$ , e entre os não diabéticos de  $111,1 \pm 61,2$  ng/ml, com  $p=0,09$ . ICAM-1 variou de  $149,7 \pm 56,1$  e  $143,2 \pm 40,4$  ng/mL,  $p=0,62$ . Após o procedimento os níveis de PCR aumentaram significativamente

para ambos, diabéticos ou não, com pico às 48h:  $13,0 \pm 10,8$  e  $14,0 \pm 11,4$  mg/L, respectivamente ( $p= 0,001$  vs níveis pré-procedimento). Em relação à sP-selectina, diabéticos e não diabéticos apresentaram marcada redução :  $114,2 \pm 70$ ng/mL ( $p=0,03$ ) e  $87,7 \pm 39,3$  ng/mL ( $p=0,02$ ), respectivamente. Contudo, apenas os diabéticos mantiveram por 48h essa redução. Os níveis de sICAM-1 diminuíram significativamente apenas entre os diabéticos, 48h após o procedimento (redução de 7,7%,  $p=0,01$  vs níveis pré-procedimento). Análise de regressão logística multivariável não mostrou associação entre os marcadores estudados e eventos adversos após um ano de seguimento entre pacientes diabéticos. Por outro lado, níveis de sICAM-1, pré e pós procedimento, para todos os pacientes, estiveram associados com a presença de eventos após um ano: necessidade de nova intervenção (5 pacientes), revascularização cirúrgica (3 pacientes), óbito (1 paciente), infarto agudo do miocárdio (1 paciente) e acidente vascular cerebral (2 pacientes).

**CONCLUSÃO:** Diabéticos e não diabéticos apresentaram elevação nos níveis de marcadores inflamatórios mesmo antes da intervenção. Este achado confirma a presença de um estado inflamatório sistêmico em pacientes com doença coronária estável, quer sejam diabéticos ou não. Todavia, nenhuma diferença marcante na resposta inflamatória após o procedimento ocorreu entre diabéticos e não diabéticos. Ainda mais, sICAM-1 foi um preditor independente de resultados adversos após um ano de *stent* coronário eletivo para todos os pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação; mediadores da inflamação; proteína C-reativa; Implante de prótese; Diabetes mellitus; arteriosclerose coronária; estudos de casos e controles.

## SUMMARY

Paiva, MS. *Differences in inflammatory response to elective coronary stenting between patients with and without diabetes*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 110p.

Patients with diabetes are at increased risk for adverse events after coronary stenting, perhaps reflecting a proinflammatory response.

**AIM:** Characterize the inflammatory response to coronary stenting in stable angina patients with and without diabetes.

**METHODS:** Blood samples were obtained from diabetic (n=41) and nondiabetic (n=46) patients before and 24 hours, 48 hours and 4 weeks after elective stenting. All patients were on clopidogrel and underwent successful procedures. C-reactive protein (CRP, by nephelometry), soluble (s) P-selectin (ELISA) and soluble intercellular adhesion molecule (sICAM)-1 (ELISA) were determined.

**Results:** Diabetic and nondiabetic patients presented enhanced and comparable preprocedural concentrations, respectively, of CRP as  $5.2 \pm 7.3$  and  $7.1 \pm 12.1$  mg/L,  $p=0.74$ ; sP-selectin as  $136.7 \pm 75.5$  and  $111.1 \pm 61.2$  ng/mL,  $p=0.09$ ; and, sICAM-1 as  $149.7 \pm 56.1$  and  $143.2 \pm 40.4$  ng/mL,  $p=0.62$ . CRP levels increased significantly after stenting for both sets of patients, with peak levels at 48 hours:  $13.0 \pm 10.8$  and  $14.0 \pm 11.4$  mg/L, respectively ( $p=0.001$  vs preprocedural levels). Following 24 hours the procedure, diabetic and nondiabetic patients presented marked reductions of sP-selectin levels:  $114.2 \pm 70$  ng/mL ( $p=0.03$ ) and

87.7±39.3 ng/mL (p=0.02), respectively. However, only diabetic patients had this reduction persist up to 48 hours. Soluble ICAM-1 levels decreased significantly only among diabetic patients after 48 hours of the procedure (7.7% reduction, p=0.01 vs preprocedural levels). In a multivariate logistic regression analysis, no association was found between the inflammation markers studied and one-year adverse events among diabetic patients. Nevertheless, for all patients, preprocedural and postprocedural levels of sICAM-1 had a marked association with major adverse cardiac events after a one-year follow-up (n=14, p< 0,05), such as new PTCA (5 patients), cardiac revascularization (3 pacientes), death (1 patient), AMI (1 patient) and cerebral vascular accident (2 patients).

**CONCLUSIONS:** Before undergoing elective coronary stenting, diabetic and nondiabetic patients present increased levels of inflammatory markers. This evidence confirms the presence of systemic inflammation in stable coronary artery disease patients – regardless if the patient has diabetes or not. However, no major difference in postprocedural inflammatory response occurred between diabetic and nondiabetic patients. In addition, for all patients, sICAM-1 was an independent predictor of adverse outcomes after one year of elective coronary stenting.

**KEYWORDS:** Diabetes mellitus; C-reactive protein; inflammation; inflammation markers; endoprosthesis development; coronary atherosclerosis; control-case studies.



# **1           INTRODUÇÃO**

A existência da aterosclerose é reconhecida há mais de 500 anos e, como uma condição patológica, por mais de 150 anos. Entretanto, apenas nos últimos 25 anos as pesquisas têm-se intensificado no campo da biologia vascular<sup>1</sup>, caracterizando a aterosclerose como uma doença inflamatória/auto-imune – mecanismos estes que participam desde as fases iniciais do desenvolvimento das lesões até o estágio de lesões trombóticas agudas<sup>2</sup>.

A despeito de mudanças no estilo de vida e no uso de novos avanços farmacológicos para reduzir a concentração plasmática de colesterol, a doença cardiovascular continua sendo a principal causa de óbito nos Estados Unidos da América, Europa e Ásia<sup>3</sup>. No Brasil, em 2001, registraram-se 263.240 óbitos decorrentes de doença cardiovascular, sendo cerca de 79.375 por doença isquêmica, dos quais 54% em pacientes do sexo masculino. O infarto do miocárdio, manifestação mais temida da doença arterial coronária (DAC), foi responsável por aproximadamente 25% destes óbitos. No que diz respeito ao diabetes, a mortalidade no Brasil, em 2001, foi de 20,3 óbitos por 100 mil habitantes, sendo mais freqüente entre as mulheres (23,1) que entre os homens (17,4)<sup>4</sup>.

É sabido que o diabetes melito confere um estado inflamatório exacerbado nas artérias coronárias, o que incrementa o risco de restenose após uma intervenção coronária percutânea, assim como a possibilidade de novos eventos isquêmicos. Por outro lado, esse estado inflamatório pós intervenção percutânea, com emprego do *stent* coronário, ainda não está completamente

elucidado, nem tampouco tem-se uma relação definida entre marcadores inflamatórios e o emprego do *stent*.

Assim sendo, este estudo foi desenvolvido para observar o comportamento de alguns marcadores de inflamação, tais como proteína C-reativa, P-selectina e molécula de adesão intercelular-1, determinando se pacientes diabéticos apresentam variações nos níveis sanguíneos dos referidos marcadores após o implante do *stent* coronário.

## **1.1 PAPEL DA INFLAMAÇÃO NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA CRÔNICA**

### **1.1.1 FORMAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA**

Precocemente, utilizando-se dieta aterogênica como modelo experimental, pode-se observar que as células endoteliais expressam, em sua superfície, moléculas de adesão que ligam-se a receptores específicos em monócitos e linfócitos<sup>2</sup>. Essas células são atraídas para os locais onde existe a lesão na parede do vaso, perpetuando o local da inflamação. Os monócitos, através do fator estimulador de colônia de macrófagos-1 (MCSF-1), são ativados e

transformam-se em macrófagos. Estes, ao ingerirem os lipídeos na placa de ateroma, passam a constituir as células espumosas. As células endoteliais e de músculo liso também podem produzir MCSF. As células T produzem mediadores inflamatórios, tais como citocinas, interferon  $\gamma$  e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), que por sua vez estimulam os macrófagos e células do músculo liso. Continuamente, esse processo leva à fibrose da íntima e à formação de uma densa matriz extra-celular típica de lesões ateroscleróticas<sup>1</sup>. Entre os muitos fatores de risco, a lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-oxidada) participa diretamente nessa progressão de monócito até macrófago/células espumosas. Quando em excesso, a LDL pode acumular-se na íntima e sofrer oxidação, glicação (no diabetes), agregação e associação com proteoglicans. Essas partículas de LDL, ao serem capturadas na artéria, são submetidas a oxidação e, então, a absorção pelos macrófagos. Formam-se assim peróxidos lipídicos, levando ao acúmulo de ésteres de colesterol, o que resulta na formação de células espumosas. A retirada e o seqüestro da LDL pelos macrófagos são características importantes no papel protetor dos macrófagos na resposta inflamatória. Entretanto, essa LDL oxidada possui ação quimiotática para outros monócitos, estimulando a sua replicação por meio da entrada de monócitos adicionais na lesão<sup>3, 5</sup>.

Para que o processo de entrada (transmigração) de leucócito nos vasos ocorra, fazem-se necessárias as seguintes etapas: 1 - adesão primária, sendo esta uma etapa transitória e reversível em segundos; 2 - adesão secundária,

que necessita da ativação das integrinas dos leucócitos; 3 - parada do leucócito; 4 - sua diapedese, que caracteriza a passagem do leucócito através do endotélio intacto<sup>6</sup>.

Esse processo de transmigração depende de moléculas de adesão nas células endoteliais e seus receptores na superfície dos leucócitos. Quando a transmigração ocorre no endotélio da parede do vaso, a mais importante molécula de adesão é a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1)) e o seu receptor, a integrina  $\alpha 4\beta 1$ , que participa nas três primeiras etapas da transmigração. Em seguida, as 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> etapas (parada e diapedese dos leucócitos), dependem da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e de seu receptor,  $\alpha L\beta 1$ <sup>7</sup>.

A adesão primária dos leucócitos também se faz com a participação de outra molécula de adesão endotelial, a P-selectina, juntamente com o seu receptor específico no leucócito, a glicoproteína ligante-1 da P-selectina (PSGL-1)<sup>7</sup>.

A seguir discutiremos mais detalhadamente sobre os marcadores de inflamação usados para este estudo.

### 1.1.1.1 MOLÉCULA DE ADESÃO INTERCELULAR -1

As moléculas de adesão celular (CAMs) são moléculas de superfície protéica envolvidas na ligação entre leucócitos, células endoteliais ou matriz extracelular. A fixação ao endotélio e a transmigração dentro da parede do vaso são mediadas pela expressão de ICAM-1 através das células endoteliais ativadas, que fazem uso de receptores específicos nas suas membranas. O ICAM-1 é expressado em células endoteliais, plaquetas e macrófagos<sup>12</sup>, cujo estímulo é proveniente de vários fatores, em particular: 1- cisalhamento, de especial importância nos casos de hipertensão arterial e estenose vascular; 2- citocinas, como o TNF, interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL18, IL-4 e interferon  $\gamma$ ; 3- LDL-oxidada e seus receptores; 4- Proteína C-reativa (PCR); 5- CD 40/CD 40L; 6- fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)- $\alpha$ <sup>8</sup>. Em contrapartida, o óxido nítrico, a lipoproteína de alta densidade (HDL) e os estrógenos reduzem a sua produção<sup>8,14</sup>.

O ICAM-1 adere-se à sua integrina receptora,  $\alpha$ L $\beta$ 2, presente em todos os leucócitos (linfócitos, granulócitos e monócitos)<sup>8</sup>.

A função básica do ICAM-1 é a adesão do leucócito na célula endotelial, sendo responsável pela parada e diapedese do leucócito como etapas da transmigração leucocitária. A expressão do ICAM não é “tecido específica”,

podendo alterar-se em inflamações intestinais, de outras mucosas e de pele. Participa na ativação do linfócito T e na adesão entre leucócitos de qualquer tipo<sup>7</sup>.

Seu papel na placa aterosclerótica está bem demonstrado em camundongos transgênicos deficientes em ICAM-1, através do modelo clássico de aterogênese (camundongos deficientes em APO-E). Nesses animais, que habitualmente têm aterosclerose progressiva pela deficiência em APO-E, há um retardo na progressão da placa aterosclerótica e proteção contra a aterogênese mediante a ausência do ICAM-1<sup>9</sup>.

Quanto à aplicação clínica, ainda não há resultados satisfatórios em estudos de fase III desenvolvidos em pacientes portadores de acidente vascular cerebral e doença de Crohn<sup>9,10,11,13,15</sup>. A expressão do ICAM-1 pode estar aumentada em pacientes diabéticos, portadores de acidente vascular cerebral agudo e naqueles com fatores de risco para doença vascular. Considerando-se que sua expressão é estimulada pelas citocinas, as quais estão elevadas no diabetes, pode-se considerar que estes fatores funcionam como estímulo para um maior recrutamento intimal de monócitos nas referidas patologias<sup>15</sup>.

### 1.1.1.2 MOLÉCULA DE ADESÃO P-SELECTINA

Trata-se de uma molécula de adesão da membrana glicoprotéica, expressa pelas células endoteliais (nos corpos de Weibel-Palade) e plaquetas ativadas (grânulos  $\alpha$ )<sup>16</sup>, circulando no sangue em forma de P-selectina plasmática ou solúvel (sP-selectina)<sup>17</sup>. É membro da família das selectinas, que também inclui a L-selectina e a E-selectina<sup>16,18</sup>. As selectinas são responsáveis pela interação transitória de leucócitos de passagem pelas células endoteliais. Acredita-se que são pré-requisitos para a adesão firme e a subsequente transmigração dos leucócitos<sup>16</sup>. Além de ativar plaquetas, a P-selectina também estimula a interação leucócitos/plaquetas e leucócitos/células endoteliais, a migração de leucócitos, a liberação de citocinas e a secreção de fatores de crescimento no local de lesão vascular. Media a aderência entre plaquetas ativadas, monócitos e neutrófilos, e a interação entre células endoteliais ativadas e leucócitos, através do PSGL-1, seu receptor presente nos leucócitos<sup>19</sup>.

Sua síntese é estimulada pela histamina, principalmente em situações de isquemia e hipóxia. Sua liberação é também estimulada por histamina, além de citocinas (TNF- $\alpha$  e IL-1B), CD 40L, oxidantes (LDL-oxidada), Fator Ativador de Plaquetas (PAF) e trombina. Por outro lado, a liberação é inibida por óxido nítrico, HDL e Fator de Crescimento Tecidual  $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>20</sup>.



A interação da P-selectina ao seu receptor é uma das muitas maneiras de ativação plaquetária, justificando sua ação pró-trombótica. Outros ativadores são: Adenosina difosfato (ADP), trombina, histamina e tromboxane<sup>20</sup>.

Modelos animais (deficientes em APO-E) com deficiência em P-selectina mostraram haver retardo e redução na formação do ateroma em torno de 40 a 60%<sup>22</sup>. Até o momento, pesquisas clínicas que fazem uso do inibidor da P-selectina na forma de um recombinante – imunoglobulina recombinante do PSGL (r-PSGL-Ig) – estão em andamento. Este recombinante acelerou a trombólise em modelos com porcos<sup>16</sup>, reduziu a trombose venosa<sup>24</sup>, a aderência de leucócitos e a formação neointimal em cerca de 50% após injúria de artéria carótida em diabéticos (modelo animal em camundongos)<sup>19</sup>. A infusão de P-selectina através de plaquetas ativadas exacerba a aterosclerose em modelo animal<sup>23</sup>.

Como resultado de uma estimulação contínua, pode também elevar-se em decorrência de síntese e secreção protéica, podendo ocorrer em inflamações crônicas. Nos estágios iniciais das placas de ateroma, a P-selectina cria na parede da artéria um local receptivo para os monócitos, reduzindo sua velocidade ao contato com a superfície arterial. Após esta fase inicial, cerca de 9 a 34 semanas após, volta a ser detectada, desta vez participando na cronicidade da lesão, revestindo o endotélio neste local e nos ombros das lesões mais avançadas (experimentos em camundongos). A expressão da P-selectina, deste modo, pode ser utilizada como um marcador de

desenvolvimento das placas, considerando-se sua participação em vários estágios, de uma forma contínua.

Com a análise desse marcador pretende-se explorar o potencial papel das plaquetas em diabéticos com coronariopatia estabelecida, levando-se em conta a possibilidade destes pacientes terem um nível de ativação plaquetária elevado, em comparação aos coronariopatas não diabéticos.

### **1.1.3 PROTEÍNA C-REATIVA**

A PCR é uma proteína de fase aguda, sintetizada principalmente no fígado, sendo esta síntese regulada pela IL-6<sup>25</sup> e TNF<sup>26</sup>. Posteriormente penetra na parede arterial através do fluxo sangüíneo, dirigindo-se aos locais de disfunção endotelial<sup>27</sup>. No contexto da aterosclerose, seus receptores são encontrados em células endoteliais, macrófagos e células do músculo liso. O RNA mensageiro da PCR pode ser encontrado em placas ateroscleróticas, tecido adiposo e tecido de aorta aneurismática<sup>27</sup>. No cenário da DAC, os principais estímulos para sua liberação são hipertensão, diabetes, tabagismo, lipoproteína de alta densidade (HDL) reduzida, índice de massa corporal elevado, reposição hormonal (estrógeno ou progesterona) e, particularmente, IL-6<sup>28</sup>. Recentemente observou-se que o tecido arterial pode também produzir PCR<sup>25</sup>.

A PCR está envolvida na disfunção endotelial, favorecendo um estado pró-inflamatório e pró-aterosclerótico. Desestabiliza a óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), que reduz a liberação do óxido nítrico e aumenta a liberação da endotelina-1. Além disso, contribui diretamente para um estado pró-inflamatório, aumentando a expressão do ICAM-1 e VCAM-1 nas células endoteliais; eleva também a expressão do MCP-1; a adesão de leucócitos e a captação da LDL-oxidada pelos macrófagos; aumenta a liberação, pelos monócitos, de citocinas inflamatórias, tais como IL-1b, IL-6 e TNF, e favorece a fagocitose celular e o complemento ativado<sup>5,25</sup>.

Evidências recentes sugerem possuir uma ação diretamente pró-aterogênica, pois inibe a reendotelização de placas rotas, considerando-se que: 1- inibe a diferenciação e sobrevivência das células endoteliais precursoras; 2- aumenta o NFκB, que por sua vez estimula a síntese de citocinas, quimocinas e várias moléculas de adesão, aumentando o estresse oxidativo e aumentando a apoptose; 3- aumenta a sensibilidade ao receptor da angiotensina I (AT I). No papel protrombótico, aumenta também o Fator Tecidual (TF).

Deste modo, a PCR não é somente um mediador da vulnerabilidade da placa, mas está também envolvida na causalidade da inflamação endotelial e na formação da placa aterosclerótica<sup>5</sup>.

Os níveis de PCR plasmáticos são os mais fortes preditores de eventos cardiovasculares primários, conclusão esta obtida após análise dos cinco maiores estudos epidemiológicos já realizados: MONICA; NHANES; ARIC;

Women's Health Study; Honolulu Heart Study<sup>25,55</sup>. Estudos de intervenção percutânea – onde considerou-se como pacientes de maior risco aqueles com PCR maior que 3mg/dl quando comparados àqueles com PCR menor que 1mg/dl – mostraram que havia risco 2 vezes maior para novos eventos, evidenciando sua participação como preditor de eventos coronários<sup>29,30,31</sup>, de morte súbita<sup>32</sup> e de doença arterial periférica<sup>33</sup>. É um fator de risco mais potente que a HDL e, além de fator de risco independente, foi considerado desfecho substituto<sup>34,35</sup>.

Está evidenciada sua ação como preditor para recorrência de eventos em pessoas com DAC comprovada angiograficamente<sup>26</sup>, em pacientes com angina estável<sup>28</sup>, com síndromes coronárias agudas<sup>36,37</sup>, pós-infarto agudo do miocárdio (IAM)<sup>29</sup> e, por fim, pós-angioplastia (ATC) primária<sup>38</sup> ou revascularização cirúrgica<sup>39</sup>.

Em contrapartida, a PCR não está correlacionada com a extensão da DAC e a calcificação<sup>40</sup> ou a quantidade de massa da placa ateromatosa de carótida<sup>41</sup>, embora tenha sido relacionada à atividade inflamatória da placa.

A PCR pode ser usada também para monitorização de terapia após o uso de estatina ou de reposição hormonal e ainda na escolha de pacientes para intervenção coronária vs. risco por intervenção (pacientes de alto risco cardiovascular para prevenção primária)<sup>41</sup>.

Definitivamente não é um marcador específico, considerando-se que níveis acima de 10 mg/dl devem-se a outros processos inflamatórios. A sua

medição seriada é mais importante que medidas isoladas, principalmente quando se trata de intervenção percutânea<sup>42</sup>.

## **1.2 DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA E DIABETES**

### **1.2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

O diabetes melito afeta aproximadamente 100 milhões de pessoas no mundo, cerca de 5 a 8% da população mundial<sup>43</sup>, dos quais 5 a 10% são do tipo 1 (insulino-dependente) e 90 a 95% são do tipo 2 (não-insulino-dependente). Estima-se que em 2025 serão 300 milhões de pessoas acometidas. A doença vascular representa a principal causa de morte e incapacidade entre os portadores de diabetes<sup>44</sup>. Nas síndromes coronárias agudas, os diabéticos representam cerca de 15 a 20%, tendo a morbidade e a mortalidade consideravelmente aumentadas quando comparados aos não-diabéticos<sup>43</sup>.

Haffner e cols. mostraram que pacientes diabéticos sem DAC tinham, após sete anos de seguimento, risco de óbito ou IAM semelhante àqueles não-diabéticos com DAC conhecida e IM prévio<sup>45,46</sup>.

## 1.2.2 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Anormalidades no endotélio e na função das células da musculatura lisa vascular, assim como a propensão para trombose, contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose e suas complicações. As células endoteliais regulam a função e a estrutura vascular através da liberação e síntese de substâncias que mantêm a homeostasia vascular, prevenindo trombose e recrutamento de leucócitos. Entre estas, o óxido nítrico – produzido pela eNOS –, que promove vasodilatação, reduz a interação vascular entre plaquetas e leucócitos e inibe a migração e proliferação das células de músculo liso. Em contrapartida, a redução do óxido nítrico derivado do endotélio permite o aumento da atividade pró-inflamatória do fator nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B), resultando na expressão de moléculas de adesão de leucócitos<sup>43</sup> e na produção de quimocinas e citocinas. A seguir, ocorre a migração, para a íntima, de monócitos e células do músculo liso, com a formação de células espumosas de macrófagos<sup>44</sup>.

A biodisponibilidade do óxido nítrico reflete o equilíbrio entre sua degradação e produção, estando tais mecanismos afetados no diabetes em decorrência da hiperglicemia, da liberação de ácidos graxos livres e da resistência à insulina. A hiperglicemia reduz o óxido nítrico derivado do endotélio e induz a uma série de eventos celulares que aumentam a produção

do ânion superóxido. Este, por sua vez, promove uma cascata de processos endoteliais que culminam com a geração de radicais livres derivados do endotélio e, finalmente, com a inativação do óxido nítrico<sup>44</sup>.

A produção mitocondrial de ânion superóxido também aumenta a produção intracelular dos produtos finais da glicação avançada (AGEs). As proteínas da glicação afetam a função celular de duas formas: através da ativação dos receptores para os AGEs (RAGE) e por alterar a função destas proteínas. Os AGEs aumentam a produção dos radicais livres derivados do oxigênio. Por outro lado, a ativação dos RAGE aumenta a produção intracelular do óxido superóxido. Em adição, o aumento na produção do ânion superóxido ativa a via da hexosamina, a qual reduz a ativação da óxido nítrico-sintase pela proteína quinase Akt. Este processo induz ao recrutamento extracelular da xantino-oxidase, a qual aumenta o estresse oxidativo. Este, induzido pela hiperglicemia, também aumenta os níveis de dimetilarginina, antagonista da NOS. Os AGEs estão também envolvidos na modificação e no acúmulo da LDL, assim como na ativação da resposta inflamatória<sup>44</sup>. A oxidação dos AGEs tem uma participação definitiva na iniciação e amplificação da oxidação lipídica, contribuindo para o processo aterogênico no diabetes<sup>43,44</sup>. Os AGEs, ao estimularem a liberação de citocinas inflamatórias, estimulam o endotélio, a proliferação de células do músculo liso e o excesso na produção do colágeno, contribuindo assim para o crescimento e a proliferação da placa aterosclerótica<sup>43</sup>.

No diabetes, os níveis de ácidos graxos livres estão aumentados em decorrência de sua excessiva liberação pelo tecido adiposo e reduzida captação pelo músculo esquelético. Os ácidos graxos livres são capazes de alterar a função endotelial pelo aumento da produção de radicais livres derivados do oxigênio e a exacerbação da dislipidemia. O fígado responde ao fluxo de ácidos graxos livres, aumentando a produção das LDL e a síntese de ésteres de colesterol. Este incremento na produção de proteínas ricas em triglicérides e a redução do *clearance* pela lipase lipoprotéica resulta em hipertrigliceridemia, tipicamente vista nos diabéticos. A concentração de triglicérides elevada gera um transporte maior de colesterol pela lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) do que pela HDL. Estas anormalidades modificam a morfologia da LDL, tornando-a mais densa e aterogênica<sup>43,44</sup> e mais susceptível à oxidação. Em adição, a glicação da LDL e de outras lipoproteínas é bastante comum no diabetes, reforçando sua aterogenicidade<sup>43</sup>.

O diabetes tipo 2 é caracterizado pela resistência à insulina. A insulina estimula a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais, aumentando a atividade da NOS via ativação da phosphatidylinositol-3-quinase e da quinase Akt. Assim, há uma redução na vasodilatação dependente do endotélio em decorrência da redução na produção do óxido nítrico, ou seja, a insulina é menos capaz de ativar a NOS e produzir óxido nítrico. A resistência à insulina também está associada à elevação nos níveis dos ácidos graxos livres, reforçada pela liberação também proveniente do tecido adiposo abdominal proeminente, característico do diabetes tipo 2<sup>43,44</sup>.



A síntese de prostanóides vasoconstrictores e endotelina está aumentada, atuando como estímulo ao crescimento das células de músculo liso, induzindo a uma maior produção de matriz extra-celular. A apoptose destas células também aumenta, predispondo a placa aterosclerótica à ruptura. As citocinas reduzem a síntese do colágeno, aumentando a produção de metaloproteinases, o que também induz à desestabilização e ruptura da placa<sup>43,44</sup>.

A função plaquetária no diabético também é anormal. As expressões dos receptores das glicoproteínas Ib e IIb/IIIa estão elevadas, o que aumenta o fator Von Willebrand plaquetário, assim como a interação plaqueta-fibrina. A formação do ânion superóxido está elevada e o óxido nítrico derivado da plaqueta está reduzido. A hiperglicemia altera a ativação e a agregação plaquetária, incluindo sua conformação e a liberação de mediadores da inflamação<sup>44</sup>. Os fatores plasmáticos da coagulação (fator 7 e trombina) e o fator tecidual estão aumentados, enquanto que anticoagulantes endógenos (trombomodulina e proteína-C) estão diminuídos. A produção do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e a fibrinólise também estão aumentadas<sup>43</sup>.

### **1.2.3 MANUSEIO DO DIABÉTICO COM DAC**

Segundo dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC), apenas no ano de 2003 foram feitas 25.505 angioplastias. O uso do *stent* coronário alcançou o percentual de 91,5% dos procedimentos, dos quais

97,2% obtiveram sucesso angiográfico. Os diabéticos compreendiam 21,5% desta população. Angina estável foi o diagnóstico clínico em 34,0% dos pacientes; 47,2% eram uniaxiais e 50,3% multiarteriais<sup>51</sup>.

A análise de cinco anos de sobrevida no estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), desenhado para comparar angioplastia coronária com revascularização miocárdica em pacientes multiarteriais estáveis, evidenciou que a sobrevida foi significativamente mais baixa naqueles designados para angioplastia. O benefício oferecido pela cirurgia foi claramente proporcionado pelo uso de enxertos de artéria mamária interna, resultando numa redução importante na mortalidade<sup>47</sup>.

Contudo, o estudo Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS), ao comparar cirurgia e angioplastia com emprego de *stents*, encontrou uma mortalidade mais alta, porém não significativa entre os diabéticos<sup>47,48</sup>. A reintervenção no grupo dos diabéticos foi mais elevada para aqueles tratados com angioplastia, fortalecendo o risco da restenose. Recentemente, com o surgimento dos *stents* eluídos com drogas, novos desafios têm-se estabelecidos. Assim, o estudo RAVEL (RAndomized study with the sirolimus-eluting bx Velocity balloon Expandable stent) comparou a restenose entre *stent* convencional e *stent* recoberto com *sirolimus* (agente imunossupressor), tornando-se, para os diabéticos, bastante encorajador. A restenose no grupo dos diabéticos foi de 0% quando se fez uso do *stent* recoberto com *sirolimus* em comparação ao resultado de 42% com o emprego do *stent* convencional<sup>46,49,50</sup>. No estudo SIRIUS (Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-

Expandable Stent in the Treatment of Patients with De Novo Coronary Artery Lesions), no subgrupo dos diabéticos (279 pacientes) a restenose atingiu a marca de 17,6% para os tratados com *stent* recoberto contra 50,5% para o grupo tratado com *stent* convencional<sup>47</sup>.

Dentro em breve o registro Europeu ARTS 2 fará uma comparação entre os resultados de pacientes multiarteriais tratados com *stent* recoberto (*sirolimus*) e os tratados com revascularização miocárdica cirúrgica<sup>47</sup>. Resultados angiográficos positivos também foram vistos com o uso de outra droga – paclitaxel – através dos estudos TAXUS<sup>52</sup>. Atualmente *stents* programáveis são desenvolvidos a fim de permitir uma distribuição espacial precisa da droga, conseguindo níveis de dosagens variáveis para liberação em diferentes locais dos vasos<sup>52,53</sup>.

Encontra-se em andamento o estudo FREEDOM (Eligibility Type II DM patients with MV-CAD eligible for stent or surgery), que analisa a angioplastia com *stent* recoberto (*sirolimus*) versus a cirurgia nos pacientes diabéticos.

### **1.3 RESPOSTA INFLAMATÓRIA APÓS IMPLANTE DE STENT**

Estudos em animais e em fragmentos de aterectomia evidenciam que a dilatação por balão provoca na parede do vaso uma desendotelização e o acúmulo de plaquetas e fibrina no local da injúria. Formam-se então complexos

de plaquetas/plaquetas, plaquetas/leucócitos e leucócitos/endotélio, ligações estas mediadas por moléculas de adesão. A P-selectina participa diretamente dessas interações, promovendo a adesão das plaquetas com monócitos e neutrófilos e o acúmulo de leucócitos no endotélio, sendo esta a resposta inicial após a injúria provocada pelo balão<sup>60</sup>.

A ativação das citocinas incrementa a migração de leucócitos através da camada de plaquetas e de fibrina através do tecido. Os fatores de crescimento são liberados de plaquetas, leucócitos e células do músculo liso. Os fibroblastos proliferam, sendo transformados em miofibroblastos cerca de 3 a 14 dias após a intervenção.

Existem diferenças entre angioplastia por balão e *stent* quanto à fisiopatologia da hiperplasia intimal pois, após implante de *stent*, esta reação é mais proeminente e o acúmulo de macrófago é mais prolongado. Além disso, o processo inflamatório pode não ficar restrito ao local da injúria, extendendo-se para tecidos subjacentes<sup>60</sup>.

Após o implante do *stent*, em uma fase inicial um trombo mural é formado, seguido pela invasão de células do músculo liso, linfócitos T e macrófagos. Após quatro semanas, a estrutura do *stent* fica recoberta por matriz extracelular que tende a incrementar-se mais tardiamente; poucas células do músculo liso com linfócitos adjacentes são observados.

Estudos recentes têm demonstrado que o emprego do *stent* coronário está associado a um aumento nos níveis plasmáticos da PCR. Várias outras associações entre marcadores de inflamação sistêmica e desenvolvimento de

eventos após o implante de *stent* coronário têm sido feitas na tentativa de relacionar estes marcadores com prognóstico e restenose *intra-stent*, através de mensurações desses marcadores em sangue periférico.

A magnitude da resposta inflamatória como fator relacionado às complicações agudas e crônicas após o implante de *stent* coronário ainda é especulativa, sendo necessária a elucidação desses mecanismos inflamatórios, principalmente nos diabéticos, nos quais o desenvolvimento, a recidiva e a progressão da aterosclerose tanto os incapacitam. A análise do comportamento dos marcadores inflamatórios de forma seriada pós-intervenção coronária percutânea – que funciona como um modelo de inflamação provavelmente atenuado pelo emprego do *stent* coronário –, é de extrema importância, levando-se em consideração a sua capacidade preditora de eventos.

## **2 OBJETIVOS**

- Comparar a resposta inflamatória após intervenção coronária percutânea com implante de *stent* entre pacientes diabéticos e não-diabéticos portadores de angina estável. A resposta inflamatória será mensurada tendo por base os marcadores: PCR, P-selectina e sICAM-1.

- Avaliar a evolução clínica intra-hospitalar, nos primeiros trinta dias e após um ano da intervenção, registrando a ocorrência de eventos cardiovasculares.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**



Entre agosto de 2002 e julho de 2003 foram realizadas 654 angioplastias nos hospitais “Promater” e “Natal Hospital Center”, na cidade de Natal - RN. Dos pacientes que se submeteram ao procedimento, 87 foram selecionados para participar deste protocolo por apresentarem obstruções iguais ou acima de 70% em artérias coronárias e quadro clínico de angina estável, considerando-se a classificação Canadian Cardiovascular Society Functional Classification<sup>61</sup>, e por preencherem os critérios de inclusão. Os pacientes foram divididos em dois grupos: diabéticos e não diabéticos. Realizamos coletas sangüíneas para mensuração dos seguintes marcadores de inflamação: PCR, P-selectina e sICAM-1.

Este estudo foi analisado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Todos os pacientes selecionados aceitaram participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando com cópia deste documento.

Após optar-se pela angioplastia – cuja indicação não estava vinculada à participação no estudo – os pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, descritos a seguir.

### **3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Ser portador de angina estável.
- Haver feito uso prévio de ácido acetil-salicílico.

- Ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Haver sofrido infarto agudo do miocárdio, cirurgia cardíaca ou outro tipo de cirurgia traumática nos últimos seis meses.
- Estar em uso de Inibidor GP IIb/IIIa.
- Ser paciente gravemente enfermo, com sepsis, instabilidade hemodinâmica, insuficiência renal crônica, processos inflamatórios, doenças auto-imunes, neoplasias ou insuficiência cardíaca descompensada.
- Possuir Alergia ao clopidogrel ou ao AAS.
- Enquadrar-se em qualquer outra contra-indicação clínica que o investigador tenha considerado relevante para a inclusão no estudo.
- Não ser capaz de entender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **3.3 PROTOCOLO EXPERIMENTAL**

Em todos os pacientes foram realizados coagulograma, dosagem de uréia e creatinina, hemograma e glicemia de jejum, conforme a rotina do serviço. Foram considerados diabéticos aqueles com glicemia igual ou acima de 126 mg/dl.

Para a coleta de amostra sangüínea utilizamos garroteamento convencional, *vacutainer* e tubo de ensaio seco. O sangue foi centrifugado 30 minutos após a coleta, a 6000 rpm, para separação do soro. A seguir, foi armazenado a princípio em *freezer* a -20°C, sendo posteriormente estocado a -70°C. A coleta de amostra sangüínea para mensuração dos marcadores foi dividida em quatro etapas:

- Primeira coleta: amostra inicial – realizada antes da ingestão da dose de ataque do clopidogrel;
- Segunda coleta: amostra de 24h – feita 24h após a realização da angioplastia;
- Terceira coleta: amostra de 48h – realizada 48h após a angioplastia;
- Quarta coleta: amostra de 04 semanas – realizada após 04 semanas do procedimento. Foram feitos o eletrocardiograma, a entrevista médica e a verificação dos sinais vitais.

### **3.4 DOSAGEM DA P-SELECTINA E sICAM-1**

Os níveis séricos de sICAM-1 e de sP-Selectina foram determinados pela técnica de ELISA, utilizando-se *kits* comerciais da R&D Systems (Minneapolis, MN - EUA), de acordo com as instruções do fabricante. Nesta técnica, um anticorpo monoclonal específico é adsorvido à placa. Após adição da amostra de soro, na qual encontra-se o mediador a ser dosado, procede-se à incubação, ocasião em que as moléculas do antígeno se fixarão aos anticorpos adsorvidos

à placa. Por lavagem, todo o material não ligado é eliminado. A seguir, adiciona-se novo anticorpo, com especificidade para um determinante antigênico diferente do primeiro, acoplado à enzima, que se unirá também ao antígeno ligado à placa, obtendo-se o complexo Ac-Ag-Ac-enzima (técnica do sanduíche). Nova lavagem é feita para remoção dos anticorpos não ligados. A seguir, acrescenta-se substrato, que tem a propriedade de, quando em contato com a enzima, assumir coloração diferente, proporcional à quantidade do mediador presente na amostra (antígeno). A leitura é feita em leitora de placas (BioRad, Tóquio - Japão) a 450 nm e comparada a uma curva padrão obtida com concentrações conhecidas dos mediadores recombinantes. O limite de detecção dos ensaios é de 15,6 pg/mL para ICAM-1 solúvel e de 0,5 ng/mL para P-Selectina solúvel.

### **3.5 DOSAGEM DA PROTEÍNA C-REATIVA DE ALTA SENSIBILIDADE**

Os níveis de PCR de alta sensibilidade foram determinados pela técnica de nefelometria no analisador BNII (Dade Behring, Marburg - Alemanha). O reagente consiste de uma suspensão de partículas de poliestireno revestidas de anticorpo monoclonal anti-PCR, que se aglutinam ao serem colocadas em solução com amostra contendo PCR. A intensidade da luz difusa no nefelômetro depende da concentração da PCR da amostra, de forma que, por comparação com diluições de um padrão de concentrações conhecidas, é

possível determinar a concentração deste mediador nas amostras. O limite de detecção da técnica é de 0,175 mg/L.

Os procedimentos laboratoriais foram realizados no Laboratório de Imunologia Celular e Molecular do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sob a responsabilidade da Dra. Heloísa Blotta.

### **3.6 TÉCNICA DA ANGIOPLASTIA CORONÁRIA**

A angioplastia foi realizada utilizando-se a técnica de punção de artéria radial ou femoral. Todos os pacientes receberam ácido acetil salicílico 200 mg e também, na noite que antecedeu a angioplastia, 300 mg de clopidogrel (dose de ataque), seguindo-se com dose de 75 mg ao dia, durante 28 dias. Imediatamente após a punção arterial, foi feita a heparina endovenosa, na dose de 100 mg/Kg de peso corporal. Todas as angioplastias foram consideradas com sucesso, uma vez que não houve lesão residual maior que 20% (angiografia quantitativa), o fluxo distal pós-intervenção foi TIMI 3 e os pacientes evoluíram sem intercorrências graves – tais como óbito, infarto do miocárdio e necessidade de outra intervenção durante o internamento<sup>50</sup>.

Foram utilizados catéteres 6 ou 8F, corda guia de 0,014” e balão para pré-dilatação, nos casos onde se fez necessário. Preferencialmente utilizamos a técnica de implante direto de *stent*, ou seja, sem pré-dilatação por balão. Os

*stents* usados foram: Lekton (Biotronick) ou Express (Boston Scientific), de acordo com a disponibilidade nos serviços.

Os introdutores foram retirados imediatamente após o procedimento naqueles pacientes cuja técnica empregada foi a de punção de artéria radial, e entre 06 e 08h após o procedimento quando utilizamos a punção de artéria femural. Os pacientes receberam alta hospitalar entre 24 e 48h após a realização da angioplastia.

No período intra-hospitalar foi avaliada a presença de intercorrências clínicas, a elevação de creatinina e CKmb, a necessidade de outra angioplastia, a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, a revascularização miocárdica de urgência, óbito e acidente vascular cerebral.

No retorno, 04 semanas após o procedimento, foi coletada amostra sanguínea, foram verificados os sinais vitais e realizados eletrocardiograma e entrevista médica; analisou-se a evolução de 30 dias em relação aos desfechos citados no parágrafo anterior. Após o período de 1 ano foram feitos contatos telefônicos com a finalidade de identificar a ocorrência de possíveis novos eventos, quais sejam: óbito, infarto do miocárdio, nova angioplastia, revascularização miocárdica e AVC (ver tabelas).

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis dicotômicas foram descritas em números absolutos, sendo a associação estatística entre duas variáveis verificada pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fisher, quando indicado.

Para verificar diferenças entre dois grupos com variáveis contínuas, foi aplicado o Teste t com o intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Quando se fez necessário, como nos casos dos marcadores PCR e P-selectina, as distribuições originais foram transformadas logaritmicamente para atender as exigências teóricas do uso deste teste.

O modelo de regressão logística binária foi usado para identificar fatores individuais e clínicos relacionados com altos níveis de PCR pré-intervenção e para prever a ocorrência de eventos pós-intervenção. Nestas análises, os valores de PCR foram classificados em menor ou igual a três e acima de três; a variável “eventos” foi classificada pela ocorrência ou não de algum acontecimento dentro do primeiro ano pós-intervenção. Foram apresentados o coeficiente de regressão, o nível de significância e o razão de chances (*Odds Ratio*) com o seu respectivo intervalo com 95% de confiança.

O modelo linear geral para medidas repetidas foi aplicado para detectar diferenças nos níveis do marcador sICAM-1 ao longo de quatro momentos no tempo. A técnica estatística usada para determinar as diferenças foi o trace de Pillai. Nos casos da evolução dos marcadores PCR e P-selectina, utilizou-se a técnica não paramétrica de Friedman para identificar diferenças entre medidas

repetidas. Esta técnica foi aplicada porque houve diferenças nas variâncias das distribuições dos dados nos quatro momentos de medição, fato este responsável pelo não uso da técnica paramétrica aplicada no caso da PCR.

Para detectar entre que momentos de tempo ocorreram diferenças nos níveis dos marcadores PCR, P-selectina e sICAM-1, foi aplicado o Teste t para variáveis pareadas. Estas análises foram conduzidas para esclarecer melhor os resultados das análises feitas pelas técnicas do modelo linear geral para medidas repetidas e a técnica não-paramétrica de Friedman. □



## **4 RESULTADOS**

#### **4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANGIOGRÁFICAS E FATORES DE RISCO**

As características clínicas estão expostas nas Tabelas 1 e 2. No grupo dos pacientes com diabetes (DM, n=41), constituindo 47,1% dos pacientes estudados, houve predominância do sexo feminino (56,1%, p=0,01) e no grupo dos não diabéticos (nDM), predominou o sexo masculino (69,6%). A raça branca foi prevalente em ambos os grupos. Quanto à média das idades, os diabéticos eram mais jovens (média de 60,8 anos), enquanto os não diabéticos possuíam idade média de 67 anos (p=0,006).

Em relação a fatores de risco e características clínicas, a hipertensão arterial sistêmica foi significativamente mais freqüente entre os diabéticos (78%, p=0,01), assim como a dislipidemia (68,3%) e a associação com doença vascular periférica (p=0,05). Não houve diferença significativa para os demais fatores de risco. Todos os pacientes apresentavam quadro clínico de angina estável.

Dos 41 diabéticos, 36 usavam hipoglicemiante oral (87,8%) e apenas 5 (12,2%) faziam uso de insulina. (Tabela 1).

Todos os pacientes fizeram uso do clopidogrel. Entre as medicações mais utilizadas estão: ácido acetil-salicílico, nitratos, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e  $\beta$ -bloqueador (Tabela 1).

TABELA 1 – Características clínicas da população estudada

Perfil dos pacientes			
Pacientes	Diabético N= 41 (%) (47,1)	Não diabético N = 46 (%) (52,8)	p
<b>Sexo<sup>(1)</sup></b>			
Masculino	18 (43,9)	32 (69,6)	0,01
Feminino	23 (56,1)	14 (30,4)	-
<b>Raça</b>			
Branca	31 (77,5)	31 (70,5)	-
Negra	09 (22,5)	13 (29,5)	-
Idade em anos (média) <sup>(2)</sup>	60,8	67,0	0,00 6
Peso em kg (média)	71,8	68,7	-
Índice de massa corporal	26,6 ± 3,5	27,07 ± 3,8	
Glicemia	96 ± 75	84 ± 15	
<b>Características clínicas</b>			
Hipertensão arterial sistêmica <sup>(3)</sup>	32 (78,0)	24 (52,2)	0,01
Infarto agudo do miocárdio prévio	5 (12,2)	9 (19,6)	-
Angioplastia (ATC) prévia	5 (12,2)	9 (19,6)	-
Revascularização miocárdica prévia	4 (9,8)	5 (10,9)	-
História familiar de insuficiência coronária	23 (56,1)	28 (60,9)	-
Tabagismo	3 (7,3)	8 (17,4)	-
Ex-tabagismo	16 (39,0)	22 (47,8)	-
Dislipidemia <sup>(4)</sup>	28 (68,3)	21 (45,7)	0,07
Doença vascular periférica <sup>(5)</sup>	5 (12,2)	0 (0,0)	0,05
Passado de acidente vascular cerebral (AVC)	4 (9,8)	5 (10,9)	-
<b>Medicações</b>			
Aspirina	36 (87,8)	44 (95,7)	-
Clopidogrel	41 (100,0)	46 (100,0)	-
IECA	20( 48,8)	18 (39,1)	-

$\beta$ -bloqueador	17 (41,5)	20 (43,5)	-
Bloqueador de cálcio	07 (17,1)	06 (13,0)	-
Diurético	08 (19,5)	13 (28,3)	-
Nitrato	24 (58,5)	30 (65,2)	-
Estatina	9 (22,0)	12 (26,1)	-
Insulina	5 (12,2)		
Hipoglicemiante oral	36 (87,8)		

---

(1) Associação entre sexo e diabético significante  $p=0,01$ . ( $X^2$ )  
(2) Diferença de idade entre diabético e não diabético significante -  $p=0,006$ .  
(teste t)  
(3) Associação com condição de diabético significante  $p=0,01$ . ( $X^2$ )  
(4) Associação com condição de diabético significante  $p=0,07$ . ( $X^2$ )  
(5) Associação com condição de diabético significante  $p=0,05$ . ( $X^2$ )

Os pacientes eram, predominantemente, uniarteriais (63,4% dos DM e 58,7% dos nDM).

A artéria descendente anterior foi a mais abordada em ambos os grupos (40,0% entre os DM e 56,9% entre os nDM) (Tabela 2). Nos casos onde implantou-se *stent* em enxertos venosos, havia comprometimento arterial simultâneo (tabela 2).

Das 108 lesões tratadas, 88 foram classificadas como do tipo B, sendo este predominante em ambos os grupos (76,5% dos DM e 87,7% dos nDM). As lesões do tipo C foram mais freqüentes entre os diabéticos (23,5%) (Tabela 2).

Quanto à função ventricular esquerda, apenas 4,3% dos pacientes não diabéticos tinham fração de ejeção abaixo de 40% (Tabela 2).

A técnica da angioplastia e implante de *stent*, independia do estudo. Optou-se por implante direto de *stent*, isto é, sem pré-dilatação por balão em 63,4% dos DM e 65,2% dos nDM (Tabela 2).

TABELA 2 – Características angiográficas da população estudada

	Diabético (%)	Não diabético (%)
<b>Vaso tratado</b>		
Coronária direita	14 (28,0)	14 (24,1)
Artéria descendente anterior	20 (40,0)	33 (56,9)
Artéria circunflexa	12 (24,0)	10 (17,2)
Pontes de veia de safena	3 (6,0)	1 (1,7)
Artéria mamária interna	1 (2,0)	0 (0,0)
TOTAL	50 (100,0)	58 (100,0)
<b>Tipo de lesão<sup>(1)</sup></b>		
B	38 (76,5)	50 (87,7)
C	12 (23,5)	8 (12,3)
TOTAL	50 (100,0)	58 (100,0)
<b>Número de lesões<sup>(2)</sup></b>		
Uniarterial	26 (63,4)	27 (58,7)
Multiarterial	15 (36,6)	19 (41,3)
TOTAL	41 (100,0)	46 (100,0)
<b>FEVE do Ventrículo Esquerdo &lt; 40%<sup>(3)</sup></b>		
	0,0	2(4,3)
TOTAL	41 (100,0)	46 (100,0)
<b>Tipo de Angioplastia<sup>(4)</sup></b>		
Stent direto	26 (63,4)	30 (65,2)
Stent com pré-dilatação	15 (36,6)	16 (34,8)
<b>Comprimento dos stents</b>		
	17,8 ± 8	15,3 ± 7
<b>Tipo dos stents</b>		
Express(%)	47(94%)	52(89.7%)
Lekton (%)	03(6%)	06(10.3%)
TOTAL	41 (100,0)	46 (100,0)

(1) Classificação de acordo com *American College Cardiology/American Heart Association -ACC/AHA guidelines*  
(2) ( $X^2$ )  $p = 0,40$  (Associação entre número de lesões e diabético/não diabético não-significante)  
(3) ( $X^2$ )  $p = 0,32$  (Associação entre função do ventrículo esquerdo e diabético/não diabético não-significante)  
(4) ( $X^2$ )  $p = 0,40$  (Associação entre tipo de angioplastia e diabético/não diabético não-significante)  
FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma.

As artérias dos diabéticos possuíam calibre menor que as dos não-diabéticos, dado este avaliado através do diâmetro de referência do vaso (2,65 mm vs. 3,08 mm,  $p=0,002$ ), assim como o percentual da área estenótica pré implante do *stent* foi maior no grupo dos diabéticos ( $p=0,01$ ). Por outro lado, o diâmetro luminal final foi significativamente maior para os não diabéticos ( $p=0,005$ ), embora não tenha havido diferença significativa no percentual de área estenótica pós procedimento ( $p=0,19$ ) (Tabela 3).

TABELA 3 – Comparação entre diâmetros arteriais

	Diâmetros <sup>(1)</sup>		
	Diabético	Não-diabético	p
Luminal Inicial	0,81 ± 0,67	1,03 ± 0,66	0,1
Luminal Final	2,54 ± 0,58	2,92 ± 0,70	0,005
Referência	2,65 ± 0,61	3,08 ± 0,69	0,002
Estenose pré- <i>stent</i> (%)	77,1 ± 12,3	67 ± 19,3	0,001
Estenose pós- <i>stent</i> (%)	6,4 ± 6,7	8,1 ± 10	0,19

(1) Média em mm ± desvio padrão

## 4.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS APÓS IMPLANTE DE *STENT*

Os gráficos e tabelas seguintes exibem o comportamento dos níveis séricos de PCR, sP-selectina e sICAM-1 nos pacientes diabéticos (DM) e não diabéticos (nDM).

Na tabela 4, os valores de PCR, antes do procedimento, para os pacientes diabéticos, são inferiores quando comparados aos não diabéticos (5,2 mg/l vs. 7,1 mg/l). Passadas 24h do procedimento, esses valores começam a elevar-se (9,7 mg/l vs. 10,8 mg/l), havendo um pico nas 48h seguintes (13 mg/l vs. 14 mg/l), com redução para valores inferiores aos iniciais nas 4 semanas (4,6 mg/l vs. 4,6 mg/l). Não há diferença significativa entre DM e nDM.

TABELA 4 – Níveis da PCR antes e 24h, 48h e 4 semanas após o implante de *stent* comparando-se diabéticos e não diabéticos.

	PCR (mg/L)			
	Antes	24 horas	48 horas	4 semanas
Diabético	5,2	9,7	13,0	4,6
Não diabético	7,1	10,8	14,0	4,6
P	0,74	0,86	0,92	0,53

(1) Teste t – dados logaritmicamente transformados.

Na tabela 5, ao confrontarmos os valores intragrupo, visualizamos uma diferença importante ( $p < 0,05$ ) para os diabéticos entre as amostras inicial vs.

24h , 24h vs. 48h, 48h vs. 4 semanas e inicial vs. 48h, com exceção da inicial vs. 04 semanas (p=0,136).

TABELA 5 – Níveis de Proteína C-reativa antes e após o implante de *stent* na população estudada

Períodos	PCR (mg/l)	
	Diabético N=41	Não diabético N=46
Inicial	5,2 ± 7,26	7,1 ± 12,19
24 horas	9,7 ± 8,80	10,8 ± 10,84
p	0,001	0,001
24 horas	9,7 ± 8,80	10,8 ± 10,84
48 horas	13,0 ± 10,84	14,0 ± 11,45
p.	0,001	0,001
48 horas	13,0 ± 10,84	14,0 ± 11,45
Quatro semanas	4,6 ± 8,08	4,6 ± 7,12
p	0,001	0,17
Inicial	5,2 ± 7,26	7,1 ± 12,19
48 horas	13,0 ± 10,84	14,0 ± 11,45
p	0,001	0,001
Inicial	5,2 ± 7,26	7,1 ± 12,19
Quatro semanas	4,6 ± 8,08	4,6 ± 7,12
p.	0,13	0,17

Dados em média ± Desvio padrão (DP)  
Teste t emparelhado.

Quanto à sP-selectina, nos pacientes diabéticos os valores deste marcador estão ligeiramente mais elevados do que nos não diabéticos. Observa-se uma redução entre amostra inicial e 24h após o procedimento, que acentua-se nas 48h seguintes com retorno aos valores iniciais nas 4 semanas,



no grupo dos diabéticos. No grupo dos não diabéticos, existe uma redução inicial 24h após o procedimento, e com 48h começa a elevar-se novamente (Tabela 6).

TABELA 6 – Níveis de sP-selectina antes e após o implante de *stent* na população estudada

P-Selectina (ng/ml)		
Períodos	Diabético N=41	Não diabético N=46
Inicial	136,6 ± 75,53	111,1 ± 61,27
24 horas	114,2 ± 69,55	87,7 ± 39,26
p	0,03	0,02
24 horas	114,2 ± 69,55	87,7 ± 39,26
48 horas	107,4 ± 53,56	104,1 ± 49,23
p.	0,76	0,01
48 horas	107,4 ± 53,56	104,1 ± 49,23
Quatro semanas	130,1 ± 72,58	127,7 ± 68,84
p	0,01	0,07
Inicial	136,6 ± 75,53	111,1 ± 61,27
48 horas	107,4 ± 53,56	104,1 ± 49,23
p	0,01	0,67
Inicial	136,6 ± 75,53	111,1 ± 61,27
Quatro semanas	130,1 ± 72,58	127,7 ± 68,84
p	0,94	0,10

Dados em média ± Desvio padrão (DP)  
 Teste t emparelhado.

Ao confrontarmos os grupos, observamos não haver diferença significativa entre DM e nDM para as amostras inicial, 48h e 4 semanas, excetuando-se a amostra de 24h ( $p=0,05$ ) (Tabela 7).

TABELA 7 – Níveis de P-selectina antes e após o implante de *stent* comparando-se diabéticos e não diabéticos

	P-Selectina (ng/mL)			
	Inicial	24 horas	48 horas	4 semanas
Diabético	136,7	114,2	107,4	130,1
Não diabético	111,1	87,7	104,1	127,7
p <sup>(1)</sup>	0,09	0,05	0,75	0,89

(1) Teste t – dados logaritmicamente transformados

A análise do sICAM-1 permite-nos dizer que, semelhante à sP-selectina, há uma redução dos valores iniciais tanto para o grupo DM como para o nDM, 24h após o procedimento, mantendo-se nas 48h, com retorno nas 04 semanas, embora um pouco abaixo dos níveis iniciais, sem significância estatística (tabela 8).

TABELA 8 – Níveis de molécula de adesão intercelular-1 antes e após o implante de *stent* comparando-se diabéticos e não diabéticos.

	sICAM -1 (ng/mL)			
	inicial	24 horas	48 horas	4 semanas
Diabético	149,7	140,1	138,3	142,3
Não diabético	143,2	138,6	144,1	139,3
p <sup>(1)</sup>	0,62	0,14	0,53	0,28

(1) Teste t – dados logaritmicamente transformados

A avaliação, isoladamente, do grupo dos diabéticos, mostra ser significativa, a redução nos valores do sICAM-1 entre as amostras inicial e 48h ( $p=0,01$ ) (Tabela 9).

TABELA 9 – Níveis de molécula de adesão intercelular -1 antes e após o implante de *stent* na população estudada

sICAM (ng/ml)		
Períodos	Diabético	Não diabético
Inicial	149,7 ± 56,13	143,2 ± 40,48
24 horas	140,1 ± 61,19	138,6 ± 42,39
p.	0,21	0,36
24 horas	140,1 ± 61,19	138,6 ± 42,39
48 horas	138,3 ± 51,05	144,1 ± 48,07
p	0,79	0,05
48 horas	138,3 ± 51,05	144,1 ± 48,07
Quatro semanas	142,3 ± 51,23	139,3 ± 45,88
p	0,65	0,17
Inicial	149,7 ± 56,13	143,2 ± 40,48
48 horas	138,3 ± 51,05	144,1 ± 48,07
p	0,01	0,85
Inicial	149,7 ± 56,13	143,2 ± 40,48
Quatro semanas	142,3 ± 51,23	139,3 ± 45,88
p	0,08	0,23

Dados em média ± Desvio padrão (DP)  
 Teste t emparelhado.

#### 4.2.1 EVOLUÇÃO CLÍNICA INTRA-HOSPITALAR

O sucesso imediato do procedimento foi de 100% para ambos os grupos de pacientes. Não houve trombose subaguda *intra-stent*, IAM, nova angioplastia, revascularização miocárdica ou óbito.

Seis pacientes, sendo 4 diabéticos e 2 não diabéticos, evoluíram com discreta elevação dos níveis de creatinina sérica (entre 1,5 mg/dl e 2,2 mg/dl), aos quais foi estabelecido tratamento habitual com hidratação por 24 a 48h.

Cinco pacientes apresentaram elevação discreta nos níveis de CKMB, sendo 2 diabéticos e 3 não diabéticos, porém sem correlação clínica-eletrocardiográfica que justificasse nova intervenção.

#### 4.2.2 EVENTOS CLÍNICOS APÓS TRINTA DIAS

Todos os pacientes foram contactados após trinta dias. Não houve registro, igualmente, de trombose subaguda *intra-stent*, IAM, óbito, AVC, nova angioplastia ou revascularização miocárdica. Apenas um paciente evoluiu com pseudoaneurisma de artéria femural (Tabela 10).

TABELA 10 – Eventos no seguimento de 30 dias após angioplastia coronária

	Diabético N = 41 (%)	Não diabético N = 46 (%)
Pseudoaneurisma femural <sup>(1)</sup>	0 (0,0)	1 (2,2)
Ausência de eventos clínicos	41 (100,0)	45 (97,8)

(1) p = 0,52 (teste t)

### 4.2.3 EVENTOS CLÍNICOS APÓS UM ANO

Foram contactados por telefone, após um ano da intervenção, 84 pacientes. Destes, 11 diabéticos e 03 não diabéticos evoluíram com algum evento cardiovascular. Houve uma maior ocorrência de eventos entre os diabéticos, porém sem significância estatística. Foram considerados como eventos cardiovasculares: AVC, nova angioplastia, revascularização miocárdica, óbito e IAM (Tabela 11).

TABELA 11 – Eventos no seguimento um ano após implante de *stent*

Características	Diabético <sup>(1)</sup> N = 40 (%)	Não diabético N = 44 (%)
Acidente vascular cerebral	2(5,0)	0 (0,0)
Nova angioplastia	5 (12,5)	0 (0,0)
Infarto agudo do miocárdio	1 (2,5)	0 (0,0)
Óbito	1 (2,5)	2 (4,5)
Revascularização miocárdica	2 (5,0)	1 (2,2)
Pacientes com eventos	11 (27,5)	3 (6,8)

(1) Relação entre eventos pós angioplastia e diabetes significativa ao nível de **0,06** (teste  $\chi^2$ )

As tabelas 12, 13 e 14 exibem a aplicação de regressão logística binária, na tentativa de estabelecer-se correlação entre os valores dos marcadores em questão e a possibilidade de desenvolvimento de algum evento clínico. Apenas

o sICAM-1 esteve relacionado a essa possibilidade, após análise do seguimento ao final de 1 ano.

TABELA 12 – Relação entre proteína C-reativa e eventos após implante de *stent*

Tempo	PCR <sup>(1)</sup> mg/L				
	Eventos			Intervalo de Confiança (IC)	
	Sim	Não	p	Inferior	Superior
Inicial	1,21 ± ,99	0,98 ± 1,35	0,54	-,509	,956
24 horas	1,87 ± ,96	1,84 ± 1,13	0,91	-,610	-,676
48 horas	2,49 ± ,64	2,22 ± ,97	0,32	-,270	-,804
4 semanas	1,05 ± ,73	0,76 ± 1,24	0,24	-,204	-,779

(1) Média em mg/l ± desvio padrão com valores logaritmicamente transformados  
 IC inferior - Intervalo de confiança inferior da diferença entre possibilidade ou não de eventos  
 IC superior - Intervalo de confiança superior da diferença entre possibilidade ou não de eventos.

TABELA 13 - Relação entre sP-selectina e eventos após implante de *stent*

Tempo	P-Selectina ng/ml <sup>(1)</sup>				
	Eventos			Intervalo de Confiança(IC)	
	Sim	Não	p	Inferior	Superior
Inicial	4,59 ± ,43	4,69 ± ,57	0,46	-,424	,195
24 horas	4,57 ± ,37	4,46 ± ,53	0,38	-,136	,343
48 horas	4,61 ± ,40	2,22 ± ,97	0,07	-,208	,356
4 semanas	4,72 ± ,37	4,74 ± ,52	0,88	-,248	,216

(1) Média em ng/ml  $\pm$  desvio padrão com valores logaritmicamente transformados  
 IC inferior - Intervalo de confiança inferior da diferença entre possibilidade ou não de eventos  
 IC superior - Intervalo de confiança superior da diferença entre possibilidade ou não de eventos

TABELA 14 – Relação entre molécula de adesão intercelular-1 e eventos após implante de *stent*

Tempo	sICAM <sup>(1)</sup>				
	Eventos		p	Intervalo de Confiança(IC)	
	Sim	Não		Inferior	Superior
Inicial	169,95 $\pm$ 32,52	141,19 $\pm$ 50,09	0,03	1,856	55,671
24 horas	154,44 $\pm$ 25,46	136,18 $\pm$ 55,28	0,36	-,889	37,395
48 horas	161,54 $\pm$ 27,08	137,08 $\pm$ 52,03	0,01	5,099	43,821
4 semanas	169,66 $\pm$ 35,37	134,19 $\pm$ 48,85	0,003	13,137	57,867

(1) Média em ng/ml  $\pm$  desvio padrão  
 IC inferior  $\leq$  Intervalo de confiança inferior da diferença entre possibilidade ou não de eventos  
 IC superior  $\geq$  Intervalo de confiança superior da diferença entre possibilidade ou não de eventos

## **5            DISCUSSÃO**



Pacientes diabéticos submetidos a intervenção coronária percutânea estão mais propensos a intervenções reincidentes, assim como a novos eventos coronários<sup>47</sup>, quando comparados aos não diabéticos. Embora os diabéticos exibam um estado inflamatório mais acentuado nas artérias coronárias com aterosclerose, os marcadores inflamatórios da circulação sistêmica não são, rotineiramente, caracterizados em associação ao implante dos *stents* coronários.

O presente estudo baseia-se na hipótese de que pacientes diabéticos podem apresentar diferentes níveis de reação inflamatória, antes e após o implante do *stent* coronário, quando comparados aos não diabéticos.

Os achados desse estudo mostram que pacientes com angina estável, diabéticos ou não, apresentam reação inflamatória pré-procedimento aumentada e comparável entre os 2 grupos, demonstrada através das mensurações da PCR, sP-selectina e sICAM-1. Todavia, após o procedimento, a resposta inflamatória é apenas ligeiramente diferente, tanto no padrão como na intensidade.

Nossos achados – ao contrário dos resultados encontrados por Aggarwal e cols., onde observa-se um incremento na reação inflamatória pré-procedimento, ao comparar-se diabéticos e não diabéticos submetidos a implante de *stent* – não evidenciaram diferença importante entre os referidos grupos<sup>118</sup>. Esses autores observaram que pacientes diabéticos tinham tendência a ter uma PCR inicial elevada ( $16,0 \pm 22,0$  mg/L) antes do implante do *stent*, em comparação aos não diabéticos ( $7,0 \pm 9,6$  mg/L). Entretanto, a

população estudada difere em relação ao presente estudo, visto que apenas 11% dos pacientes tinham angina estável<sup>118</sup>. Igualmente, Dibra e cols., analisando 1152 pacientes com angina estável, 25% dos quais eram diabéticos, observaram uma forte relação entre valores iniciais de PCR e risco de IAM e óbito, além de restenose após 6 meses. Evoluíram para óbito ou IAM 6,5% dos pacientes com PCR elevada contra apenas 3% daqueles com PCR normal. Entretanto, o diabetes não teve relação com a referida análise<sup>66</sup>. Um outro estudo envolvendo 216 pacientes com angina estável, submetidos a angioplastia com implante de *stent*, mostrou níveis basais de PCR já elevados, com curva ascendente após o procedimento e elevação máxima após 24h, retornando aos níveis basais depois de 4 semanas<sup>76</sup>, semelhando-se aos resultados desta análise. Não houve relação entre os níveis de PCR pré-procedimento e restenose após 06 meses<sup>76,77</sup>.

Uma vez que a população do nosso estudo consistiu de pacientes portadores de angina estável, a resposta inflamatória pré-procedimento não deveria ser tão evidente, a despeito da condição do diabetes. Entretanto, em estudo comparativo dos níveis de PCR entre portadores de angina estável e instável, sugere-se que a estabilidade clínica nem sempre indica estabilidade de placa. Elevação da PCR em pacientes estáveis pode significar inflamação permanente na placa aterosclerótica. O risco de eventos coronários naqueles com PCR elevada está diretamente associado ao número aumentado de placas vulneráveis, susceptíveis à ruptura<sup>75</sup>.

Considerando-se que os pacientes encontravam-se com níveis glicêmicos controlados, esses achados sugerem ser mais relevante a condição da estabilidade da coronariopatia do que a presença do diabetes. De fato, pacientes com angina estável têm, a princípio, placas ateroscleróticas estáveis, com menor atividade inflamatória.

Por outro lado, a hiperglicemia pode promover modificações em macromoléculas através da formação de AGEs pela ligação aos receptores de superfície como os RAGE, que aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>43,44</sup>.

Nossos resultados ressaltam o papel da ruptura iatrogênica da placa aterosclerótica através do implante de *stent* coronário, induzindo a uma resposta inflamatória sistêmica detectada através da mensuração da PCR de forma seriada. O implante de *stent* provocou um aumento nos níveis séricos da PCR, com pico após 48h, tanto para os diabéticos como para os não diabéticos. Nós consideramos esse achado interessante, tendo em vista que o aumento nos níveis séricos de marcadores de inflamação, como a PCR, após intervenção coronária percutânea, pode ser preditor de eventos clínicos subseqüentes. A ruptura da placa, como consequência do implante do *stent*, induz uma série de eventos celulares e bioquímicos que atuam como sinalizadores no aumento da inflamação através da regulação de monócitos de adesão, da expressão vascular das moléculas de adesão e da ativação dos fatores de transcrição redox-sensitivos. Um aumento na expressão desses

genes para muitas citocinas pró-inflamatórias leva a um incremento na produção hepática da PCR<sup>25,26</sup>.

Semelhante à PCR, nenhuma diferença significativa foi notada para a sP-selectina entre diabéticos e não diabéticos em antecedência ao implante do *stent*. Essa evidência reforça a importância da estabilidade clínica como determinante da inflamação sistêmica. De acordo com Güray e cols., níveis séricos das moléculas de adesão estão elevados em portadores de angina estável, quando comparados com indivíduos saudáveis<sup>96</sup>. Quanto à sua relação com o diabetes, níveis elevados de P-selectina têm sido demonstrados quando comparáveis a indivíduos saudáveis<sup>81</sup>, embora após um ano de tratamento otimizado com estatina, hipoglicemiantes e hipotensores, haja relato de redução dos seus valores<sup>81,82</sup>. Isso provavelmente sugere que há uma maior ativação plaquetária no início do processo auto-imune<sup>81,85</sup>. Considerando-se que, em nosso estudo, os pacientes eram diabéticos controlados, pode-se justificar a variação não significativa entre os grupos.

Em adição, este estudo revela que, nas 24h após o implante do *stent*, diabéticos e não diabéticos, evoluem com redução nos valores da sP-selectina. Acreditamos que tal achado pode estar relacionado ao uso, prévio à intervenção, do clopidogrel, minimizando a ativação plaquetária que tipicamente ocorre após uma intervenção coronária<sup>91</sup>. A instabilização da placa, com subsequente ativação endotelial, pode ocorrer depois de uma intervenção coronária, resultando na imediata secreção de P-selectina, responsável pela interação das plaquetas com as células endoteliais<sup>89,158</sup>.

Nenhuma associação foi encontrada, em nosso estudo, entre os níveis de PCR, sP-selectina e sICAM-1 e a ocorrência de eventos adversos na população de diabéticos. Contudo, ao analisarmos toda a população estudada, os níveis pré-procedimento do sICAM-1 tiveram marcada associação com eventos adversos no seguimento de 1 ano.

Dados recentes demonstram que a expressão do sICAM-1 pode ser induzida pelas células endoteliais através de estresse hemodinâmico, tendo sido demonstrado por Tsuboi e cols. que o aumento na força de cisalhamento eleva a expressão do ICAM<sup>8</sup>. O cisalhamento pode modular a adesão celular entre leucócitos e células endoteliais através de modificações na superfície celular ou por imposição de forças físicas no processo de adesão. A redução do cisalhamento reduz o ICAM<sup>101,102,103,105,108,109</sup>. Em consequência, os autores julgam que o distúrbio de fluxo com redução do cisalhamento, que ocorre após o implante do *stent*, pode reduzir a expressão do sICAM-1. Por outro lado, o ICAM eleva-se com o aumento no cisalhamento, expandindo o processo aterosclerótico com complicações subseqüentes. Como resultado, a concentração do sICAM-1 pode ser um marcador de prognóstico em pacientes submetidos a implante de *stent* eletivo.

É importante ressaltar que o presente estudo possui algumas restrições, seja pelo tamanho da amostra, que reduz a sensibilidade estatística, ou pelo fato de que o efeito da insulina/hipoglicemiante oral no estado inflamatório não tenha sido avaliado, além de não haverem sido utilizadas terapias associadas – como o uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa e dos *stents* eluídos com drogas.

Por fim, nosso entendimento da aterosclerose torna evidente o papel central da inflamação em todas as fases do processo aterosclerótico. Estudos clínicos salientam a correlação entre marcadores de inflamação e a propensão ao desenvolvimento de eventos isquêmicos, assim como a sua participação na determinação do prognóstico e estratificação de risco em síndromes coronárias agudas e crônicas. Com essa visão, o estudo da aterosclerose tem iniciado uma importante etapa de relevância clínica, pois através do conhecimento e da aplicação dos marcadores de inflamação, mudanças poderão ocorrer na monitorização da terapia, além do surgimento de novas metas terapêuticas, sendo imprescindível o total esclarecimento de como e quais marcadores estão de fato envolvidos na aterogênese. ■■■



Com base nos resultados deste estudo, concluiu-se que:

- 1- A angioplastia coronária com implante de *stent* promove a liberação de proteína de fase aguda – PCR – igualmente para diabéticos e não diabéticos;
- 2- Poucas diferenças foram detectadas na resposta inflamatória pós implante de *stent* coronário entre diabéticos e não diabéticos;
- 3- A presença do diabetes não foi um marcador de aumento da atividade inflamatória entre pacientes submetidos a implante eletivo de *stent* coronário;
- 4- Para todos os pacientes, sICAM-1 foi um preditor independente de resultados adversos após 1 ano de implante eletivo de *stent* coronário.





**FICHA CLÍNICA***IDENTIFICAÇÃO*

INICIAIS DO PACIENTE \_\_\_\_\_

PAC.N<sup>o</sup> \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

SEXO - M \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ Kg ALTURA \_\_\_\_\_ cm

RAÇA - BRANCO  NEGRO  MULATO  ORIENTAL   
OUTROS 

DATA DA AVALIAÇÃO \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

DATA DA ADMISSÃO \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

NOME COMPLETO \_\_\_\_\_

ENDEREÇO \_\_\_\_\_

NOME DO MÉDICO ASSISTENTE \_\_\_\_\_

TELEFONE \_\_\_\_\_

HOSPITAL ONDE FOI REALIZADO O PROCEDIMENTO \_\_\_\_\_

NÚMERO DO CATETERISMO \_\_\_\_\_

NÚMERO DA ANGIOPLASTIA \_\_\_\_\_

## HISTÓRIA CLÍNICA PRÉVIA À ADMISSÃO

SIM	NÃO	DESC.	
			HAS
			DIABETES SE SIM: INSUL.DEP.(    )NINSUL.DEP.(    ) TTT ORAL(    )INSULINA(    )DIETA(    )
			REPOSIÇÃO HORM.
			IAM PRÉVIO
			ATC PRÉVIA
			RM PRÉVIA
			HIST.FAM. ICO
			TABAGISMOCIG./DIA
			EX-TABAGISTA PAROU HÁ _____ANOS
			USO ABUSIVO DE ÁLCOOL
			ANGINA ESTÁVEL
			ANGINA INSTÁVEL
			IAM
			INSUF.RENAL CRÔNICA
			DPOC
			DISLIPIDEMIA
			DOENÇAS MALIGNAS
			DOENÇA VASC.PERIFÉRICA

HISTÓRIA MÉDICA ATUAL- PRESENÇA DE ANORMALIDADES NOS SEGUINTE APARELHOS:

	SIM	NÃO	ESPECIFICAR
Boca/nariz/garganta			
Oftalmológico			
Gastrointestinal			
Músculo-esquelético			
Dermatológico			
Hematológico			
Hepático			
Alergias medicam.			
Neurológico			
Pulmonar			

## CATETERISMO CARDÍACO

## ANATOMIA CORONÁRIA/PERCENTUAL DE ESTENOSE

1- CD PROXIMAL	%
2- CD MÉDIA	
3- CD DISTAL(INC. DP E VP)	
4-TRONCO DA CE	
5- DA PROXIMAL	
6- DA MÉDIO	
7- DA DISTAL	
8- PRIMEIRO DIAGONAL	
9- OUTRAS DIAGONAIS	
10-CX PROXIMAL	
11-PRIMEIRO MG	
12-OUTRAS MARGINAIS INC. AV	
13-PVS AO/DA	
14-PVS AO/DG1	
15-PVS AO/DG 2 E OUTRAS	
16-PVS AO/CD	
17-PVS AO-MG1	
18-PVS AO-MG2	
19-MIE-DA	
20-MIE/DG	
21-MIE/CD	
22-MIE/MG	
23-RADIAL	
24-OUTRAS	

## CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES

TIPO A	SIM	NÃO
Discreta (< 10 mm de comprimento)		
Concêntrica		
Fácil acesso		
Ângulo < 45 °		
Contornos lisos		
Pouca ou nenhuma calcificação		
Óstio não envolvido		
Ramos maiores não envolvidos		
Ausência de trombos		
TIPO B		
10 a 20 mm de comprimento		
Excêntricas		
Tortuosidade moderada		
Ângulo entre 45 e 90°		
Contornos irregulares		
Calcificação moderada		
Oclusão total com < 03 meses		
Óstio		
Bifurcação		
Poucos trombos		
TIPO C		
Lesão difusa		
Excessiva tortuosidade		
Extrema angulação		

Oclusão total com > 03 meses		
Incapacidade de proteger ramo lateral		
Ponte de veia safena degenerada		
Outros		

#### RESULTADO DE EXAMES LABORATORIAIS

Marc./tempo	INICIAL	24 h	48 h	4 sem	OBSERV.
IL-6					
TNF-alfa					
P-Selectina					
ICAM-1					

#### MEDICAÇÃO EM USO

MEDICAÇÃO	SIM	NÃO
ASPIRINA		
CLOPIDOGREL		
INIBIDOR GP IIB/IIIA		
IECA		
B-BLOQUEADOR		
BLOQUEADOR DE CÁLCIO		

DIURÉTICO		
DIGITAL		
NITRATO		
HEPARINA		
INOTRÓPICOS POSITIVOS EV		
OUTROS		

## 1- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1- ANGINA ESTÁVEL	SIM	NÃO
2- ANGINA INSTÁVEL		
3- USO PRÉVIO DE AAS		
4- ASSINOU TERMO DE CONSENTIMENTO		

## 2- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1- IAM NOS ÚLTIMOS 06 MESES	SIM	NÃO
2- REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO NOS ÚLTIMOS 06 MESES OU OUTRO TIPO DE CIRURGIA TRAUMÁTICA		
3- ESTAR EM USO DE GP II b/ IIIa ENDOVENOSO		



4- PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS, SEPSIS, INSTABILIDADE HEMODINÂMICA, IRC, PROCESSOS INFLAMATÓRIOS, DOENÇAS AUTO-IMUNES, NEOPLASIAS		
5- ALERGIA A CLOPIDOGREL		
6- QUALQUER CONDIÇÃO CLÍNICA QUE O INVESTIGADOR CONSIDERE CONTRA-INDICAÇÃO A INCLUSÃO DO PACIENTE		
7- INCAPACIDADE EM ENTENDER E ASSINAR O TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO		

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS NA ORDEM DO TEXTO

- 1 Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol.* 2003;91(Suppl 1):3-6.
- 2 Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
- 3 Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde, Fundação Nacional da Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, Coordenação de Informática em Saúde Pública – Datasus, 1999, [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acesso em 20 de setembro de 2004.
- 5 Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: part I. *Circulation.* 2003;108(16):1917-23.
- 6 del Pozo MA, Nieto M, Serrador JM, Sancho D, Vicente-Manzanares M, Martinez C, Sanchez-Madrid F. The two poles of the lymphocyte: specialized cell compartments for migration and recruitment. *Cell Adhes Commun.* 1998;6(2-3):125-33.

- 7 Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of the symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*. 2002;106:820-5.
- 8 Watanabe T, Fan J. Atherosclerosis and inflammation: mononuclear cell recruitment and adhesion molecules with reference to the implication of ICAM-1/LFA-1 pathway in atherogenesis. *International Journal of Cardiology*. 1998;66(Suppl 1):S45-53.
- 9 Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, Yeh ET. Inhibition of alpha4 integrin and ICAM-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *Circulation*. 1998;97(1):75-81.
- 10 Yacyshyn B, Bowen-Yacyshyn MB, Shanahan W. The clinical experience of antisense therapy to ICAM-1 in Crohn's disease. *Curr Opin Mol Ther*. 1999;1(3):332-5.
- 11 Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, Kruis W, Lochs H, Raedler A, Hahm EG, Krummenerl T, Steinmann G. Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1339-
- 12 Blann AD, Nadar SK, Lip GYH. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2003;24:2166-79.

- 13 Steidl U, Haas R, Kronenwett R. Intercellular adhesion molecular 1 on monocytes mediates adhesion as well as trans-endothelial migration and can be downregulated using antisense oligonucleotides. *Ann Hematol.* 2000; 79(8):414-23.
- 14 Jude EB, Douglas JT, Anderson SG, Matthew JY, Boulton AJM. Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *European Journal of Internal Medicine.* 2002;13:185-9.
- 15 Mohamed-Ali V, Armstrong L, Clarke D, Bolton CH, Pinkney JH. Evidence for the regulation of levels of plasma adhesion molecules by proinflammatory cytokines and their soluble receptors in type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2001;250:415-21.
- 16 Kumar A, Villani MP, Patel UK, Keith JC, Schaub RG. Recombinant soluble form of PSGL-1 accelerates thrombolysis and prevents reocclusion in a porcine model. *Circulation.* 1999;99:1363-9.
- 17 Chong BH, Murray B, Berndt MC, Dunlop LC, Brighton T, Chesterman CN. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive platelet disorders. *Blood.* 1994;83(6):1535-41.

- 18 Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E. Serum levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2002;83:143-50.
- 19 Zhou Z, Penn MS, Forudi F, Zhou X, Tarakji K, Topol EJ, Lincoff AM, Wang K. Administration of recombinant P-selectin glycoprotein ligand Fc fusion protein suppresses inflammation and neointimal formation in Zucker diabetic rat model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1598.
- 20 Blann AD, Nadar SK, Lip GYH. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2003;24:2166-79.
- 21 Massberg S, Enders G, Leiderer R, Eisenmenger S, Vestweber D, Krombach F, Messmer K. Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: the role of P-selectin. *Blood*. 1998;92:507-15.
- 22 Dong ZM, Brown AA, Wagner DD. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation*. 2000;101:2290-5.
- 23 Huo Y, Ley KF. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2004;14:18-22.
- 24 Myers D Jr, Farris D, Hawley A, Wroblewski S, Chapman A, Stoolman L, Knibbs R, Strieter R, Wakefield T. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis. *J Surg Res*. 2002;108(2):212-21.

- 25 Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ. Res.* 2001;89(9):763-71.
- 26 Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, Hafner G, Treude R, Othman H, Hofmann KP, Meyer J. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89:901-8.
- 27 Ishikawa T, Imamura T, Hatakeyama K, Date H, Nagoshi T, Kawamoto R, Matsuyama A, Asada Y, Eto T. Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. *Am J Cardiol.* 2004;93:611-4.
- 28 Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet.* 1997;349:462-6.
- 29 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998;97(5):425-428.
- 30 Ridker PM, Hennekens CH, Burin JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-43.

- 31 Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the cardiovascular health study and the rural health promotion project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1121-7.
- 32 Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation.* 2002;105:2595-9.
- 33 Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103(13):1813-8.
- 34 Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
- 35 Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. *Circulation.* 2003;108:161-5.
- 36 James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, Simoons ML, Topol EJ, Venge P, Wallentin L. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:916-24.

- 37 Bazzino O, Ferreirós ER, Pizarro R, Corrado G. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2001;87:1235-9.
- 38 Sutter JD, Buyzere MD, Gheeraert P, Wiele CV, Voet J, Pauw MD, Dierckx R, Backer GD, Taeymans Y. Fibrinogen and C-reactive protein and admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2001;157:189-96.
- 39 Milazzo D, Biasicci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, Maseri A, Possati G Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol.* 1999 Aug 15;84(4):459-61, A9.
- 40 Redberg RF, Rifai N, Gee L, Ridker MD. Lack of association of C-reactive protein and coronary calcium by electron beam computed tomography in postmenopausal women: implications for coronary artery disease screening. *J Am Coll Cardiology* 2000;36(1):39-43.
- 41 Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, Djoussé L, Eckfeldt JH. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol.* 2001;88:112-7.
- 42 Verma S, Wang CH, Weisel RD, Dadiwala MV, Li SH, Fedak PWM, Li RK, Mickle DAG. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive



- protein: reversal with rosiglitazone. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2003;35:417-9.
- 43 Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1071-7.
- 44 Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation*. 2003;108:1527-32.
- 45 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- 46 Otel I, Ledru F, Danchin N. Ischemic heart disease in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003;52(Suppl 1):6-12.
- 47 Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2003;24:1087-1103.
- 48 Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VMG, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AGMR, Sousa JE, Hout BV, Hugenholtz PG, Unger F, Serruys PW. Clinical and economical impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary

- disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Trial. *Circulation*. 2001;104:533-8.
- 49 Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2215-38.
- 50 Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines(committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2239i-lxvi.
- 51 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.CENIC.Central Nacional de Intervenções Córdio-vasculares-estatística. [www.sbhci.org.br](http://www.sbhci.org.br). Acesso em outubro de 2004
- 52 Kleiman NS, Patel NC, Allen KB, Simons M, Ylä-Herttuala S, Griffin E, Dzau VJ. Evolving revascularization approaches for myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2003;92(suppl):9N-17N.

- 53 Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LAM, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JAF. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1743-51.
- 54 2004 UPTODATE. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Diabetes mellitus. Definition and classification of Diabetes mellitus. Acesso em abril de 2004.
- 55 Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999;99(2):237-42.
- 56 Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology.* 2001 23;57(8):1428-34.
- 57 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA.* 2002;287:356-59.

- 58 Ulbrich H, Eriksson EE, Lindbom L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2003;24:640-7.
- 59 Kowalska I, Straczkowski M, Szelachowska M, Kinalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, Stepień A. Circulating E-selectin, vascular cell-adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in men with coronary artery disease assessed by angiography and disturbances of carbohydrate metabolism. *Metabolism: Clinical & Experimental*. 2002;51(6):733-6.
- 60 Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2004;3:1-9.
- 61 Braunwald, E, Zipes D, Libby P. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6 ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 42-43p.
- 62 Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am. J. Epidemiol*. 1984;119(5):653-666.
- 63 Molenaar TJM, Twisk J, Haas SAM, Peterse N, Vogelaar BJCP, Leeuwen SHV, Michon IN, Berkel TJC, Kuiper J, Biessen EAL. P-selectin as a candidate target in atherosclerosis. *Biochemical Pharmacology*. 2003;66:859-66.

- 64 Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(10):824-34.
- 65 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
- 66 Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, Schühlen H, Schömig A, Kastrati A. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med*. 2003;114:715-22.
- 67 American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
- 68 Okmen E, Cam N, Sanli A, Yapici F, Uyarel H, Vural M, Ozturk R. Effects of direct stent implantation and conventional stent implantation on minor myocardial injury. *Angiology*. 2004; 55(5):485-91.
- 69 Yeh ETH, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation*. 2003;107(3):370-2.
- 70 Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003;145:248-53.

- 71 Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99(7):855-60.
- 72 Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Totouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999; 100:793-8.
- 73 Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, Topol EJ, Ellis SG. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001;104:992-7.
- 74 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391-7.
- 75 Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2004;25:401-8.
- 76 Segev A, Kassam S, Buller CE, Lau HK, Sparkes JD, Connelly PW, Seidelin PH, Natarajan MK, Cohen EA, Strauss BH. Pre-procedural plasma levels of C-

- reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Eur Heart J.* 2004;25:1029-35.
- 77 Gomma AH, Hirschfield EM, Gallimore JR, Lowe GDO, Pepys MB, Fox KM. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am Heart J.* 2004;147(6):1071-7.
- 78 Hoshida S, Nishino M, Takeda T, Tanouchi J, Yamada Y, Hori M. A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis.* 2004;173:285-90.
- 79 Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, Badiwala MV, Mickle DAG, Weisel RD, Fedak PWM, Stewart DJ, Kutryk MJB. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;109(17):2058-67.
- 80 Verma S, Szmitko PE, Yeh ETH. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation.* 2004;109(16):1914-7.
- 81 Lim HS, Blann AD, Lip GYH. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation.* 2004; 109:2524-8.

- 82 Kopp HP, Hopmeier P, Schernthaner G. Concentrations of circulating P-selectin are increased in patients with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes*. 1998;106(1):41-4.
- 83 McDonagh PF, Hokama JY, Gale SC, Logan JL, Davis-Gorman G, Goldman S, Copeland JG. Chronic expression of platelet adhesion proteins is associated with severe ischemic heart disease in type 2 diabetic patients: chronic platelet activation in diabetic heart patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2003;17:269-78.
- 84 Yngen M, Ostenson CG, Li N, Hjemdahl P, Wallen NH. Acute hyperglycemia increases soluble P-selectin in male patients with mild diabetes mellitus. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2001;12(2):109-16.
- 85 Jilma B, Fasching P, Ruthner C, Rumplmayr A, Ruzicka S, Kapiotis S, Wagner OF, Eichler HG. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thrombosis & Haemostasis*. 1996;76(3):328-32.
- 86 Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E. Serum levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2002;83:143-50.
- 87 Hollander JE, Muttreja MR, Dalesandro MR, Shofer FS. Risk stratification of emergency department patients with acute coronary syndromes using P-selectin. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:95-105.



- 88 Tenaglia AN, Buda AJ, Wilkins RG, Barron MK, Jeffords PR, Vo K, Jordan MO, Kusnick BA, Lefer DJ. Levels of expression of P-selectin, E-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in coronary atherectomy specimens from patients with stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1997;79(6):742-7.
- 89 Atalar E, Aytemir K, Haznedaroglu I, Özer N, Övünç K, Aksöyek S, Kes S, Kirazli S, Özmen F. Increased plasma levels of soluble selectins in patients with unstable angina. *International Journal of Cardiology.* 2001;78:69-73.
- 90 Parker III C, Vita JA, Freedman JE. Soluble adhesion molecules and unstable coronary artery disease. *Journal of the Am. Coll of Cardiology.* 2001;156(2):417-24.
- 91 Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation.* 2002;106:136-40.
- 92 Seyfarth HJ, Kokschi M, Roethig G, Rother T, Neugebauer A, Klein N, Pfeiffer D. Effect of 300- and 450-mg clopidogrel loading doses on membrane and soluble P-selectin in patients undergoing coronary stent implantation. *Am Heart J.* 2002;143:118-23.
- 93 Atalar E, Aytemir K, Haznedaroglu I, Aksoyek S, Ovunc K, Kirazli S, Ozmen F. Platelet and leucocyte deactivation after intracoronary stent placement in patients

- receiving combined antiplatelet therapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001 Apr;7(2):116-21.
- 94 Furman MI, Kereiakes DJ, Krueger LA, Mueller MN, Pieper K, Broderick TM, Schneider JF, Howard WL, Fox ML, Barnard MR, Frelinger III AL, Michelson AD. Leukocyte-platelet aggregation, platelet surface P-selectin, and platelet surface glycoprotein IIIa after percutaneous coronary intervention: effects of dalteparin or unfractionated heparin in combination with abciximab. *Am Heart J*. 2001;142:790-8.
- 95 Watanabe T, Fan J. Atherosclerosis and inflammation: mononuclear cell recruitment and adhesion molecules with reference to the implication of ICAM-1/LFA-1 pathway in atherogenesis. *International Journal of Cardiology*. 1998;66(Suppl 1):S45-53.
- 96 Güray Ü, Erbay AR, Güray Y, Yilmaz MB, Boyaci AA, Sasmaz H, Korkmaz S, Kütük E. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *International Journal of Cardiology*. 2004;96:235-40.
- 97 Mohamed-Ali V, Armstrong L, Clarke D, Bolton CH, Pinkney JH. Evidence for the regulation of levels of plasma adhesion molecules by proinflammatory cytokines and their soluble receptors in type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2001;250:415-21.

- 98 Chen NG, Holmes M, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(10):3485-9.
- 99 Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Ueki Y, Miyake S. Serum concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin are elevated in insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1697-8.
- 100 Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, Paolisso G, Giugliano D. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000;101(19):2247-51.
- 101 Walpola PL, Gotlieb AI, Cybulsky MI, Langille BL. Expression of ICAM-1 and VCAM-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1995;15:2-10.
- 102 Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Gimbrone MAJ. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;94(2):885-891.
- 103 Walpola PL, Gotlieb AI, Langille BL. Monocyte adhesion and changes in endothelial cell number, morphology, and F-actin distribution elicited by low shear stress in vivo. *Am J Pathol*. 1993;142(5):1392-400.
- 104 Tsuboi H, Ando J, Korenaga R, Takada Y, Kamiya A. Flow stimulates ICAM-1 expression time and shear stress dependently in cultured human endothelial

- cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1995;206(3): 988-996.
- 105 Imberti B, Morigi M, Zoja K, Angioletti E, Abbate M, Remuzzi A, Remuzzo G. Shear stress-induced cytoskeleton rearrangement mediates NF- $\kappa$ B-dependent endothelial expression of ICAM-1. *Microvascular Research*. 2000;60:182-188.
- 106 Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *The J of Clin Invest*. 1997;100(11S):61S-65S.
- 107 Paroli M, Nigri A, Pizzuto F, Benvenuto R, Gurgo A, Sardella G, Fravolini F, Berni A, Villatico-Campbell S. Local recruitment of LFA-1 + lymphocytes after coronary stent implantation. *The Am J of Cardiology*. 2001;87:1295-1298.
- 108 Ando J, Tsuboi H, Korenaga R, Takada Y, Toyoma Sorimachi N, Miyasaka M, Kamiya A. Down-regulation of vascular adhesion molecule-1 by fluid shear stress in cultured mouse endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;748:148-56.
- 109 Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena D. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:230-9; d239-40.
- 110 Liu ZP, Huo Y, Li JP, Zhang Y, Xue L, Zhao CY, Hong XM, Huang AQ, Gao W. Polymorphism K469E of intercellular adhesion molecule-1 gene and

- restenosis after coronary stenting in Chinese patients. *Clin Med J*. 2004 feb;117(2):172-5.
- 111 Shimizu N, Suzuki H, Wakabayashi K, Iso Y, Shibata M, Yorozyua M, Katagiri T, Takeyama Y. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule -1 in the pig coronary artery injury model: comparasion of plain old balloon angioplasty and stent implantation. *J Cardiol*. 2004 Mar;43(3):131-9.
- 112 Bossowska A, Kiersnowska-Rogowska B, Bossowski A, Galar B, Sowinski P. Assessment of serum levels of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) in stable and unstable angina and acute myocardial infaction. *Przegl Lek*. 2003;60(7):445-50.
- 113 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
- 114 Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103(4):491-5.
- 115 Yeh ETH, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation*. 2001;104(9):974-75.
- 116 Kervinen H, Palosuo T, Manninen V, Tenkanen L, Vaarala O, Mänttari M. Joint effects of C-reactive protein and other risk factors on acute coronary events. *Am Heart J*. 2001;141:580-5.

- 117 Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, Geert-Jan L, Abizaid AS, Sousa AGMR, Wuelfert E, Wietze L, Sousa JE, Serruys PW, Morice MC. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients: insights from the RAVEL trial. *Eur Heart J.* 2004;25:107-12.
- 118 Aggarwal A, Schneider DJ, Sobel BE; Daueran HL. Comparison of inflammatory markers in patients with diabetes mellitus versus those without before and after coronary arterial stenting. *Am J Cardiol* 2003;92:924-929.
- 119 Arjomand H, Turi ZG, McCormick D, Goldberg S. Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future directions. *Am Heart J.* 2003;146(5):787-96.
- 120 Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation.* 2002;106(24):3009-17.
- 121 Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosín-Sales J, Quiles J, Zouridakis E, Kaski JC. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis.* 2004;175:151-7.
- 122 Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: part II. *Circulation.* 2002;106:2859-66.

- 123 Beckerath NV, Gorchakova O, Gawaz M, Mehilli J, Dibra A, Schomig A, et al. Preinterventional levels of C-reactive protein and platelet function in patients with stable angina. *Angiography & Interventional Cardiology*. 2003;64A-65A.
- 124 Berger G, Hartwell DW, Wagner DD. P-selectin and platelet clearance. *Blood*. 1998;92:4446-52.
- 125 Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*. 2002;89:1117-9.
- 126 Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, Hafner G, Treude R, Othman H, Hofmann KP, Meyer J. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89:901-8.
- 127 Bloomgarden ZT. Approaches to cardiovascular disease and its treatment. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3342-8.
- 128 Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1922-6.
- 129 Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LG, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG, Crea F, Maseri A. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early

- complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1512-21.
- 130 Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48(9):1856-62.
- 131 Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, Lopez-Sendon J, Toman J, Charlesworth A, Anders RJ, Alexander JC, Skene A, Braunwald E. Oral glycoprotein IIa-IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation.* 2000;102(2):149-56.
- 132 Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2003;107(13):1750-6.
- 133 Chan MY, Pronovost PJ. Clinical utility of biomarkers in myocardial injury. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2004;17(1):49-55.
- 134 Chira V, Suci I, Tarmure S, Vlad C. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *European Journal of Internal Medicine.* 2003;14:S98.
- 135 Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2181-8.



- 136 Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ, Heiss G. Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 1999;22(5):767-72.
- 137 Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends in Molecular Medicine*. 2002;8:422-30.
- 138 Fam NP, Verma S, Kutryk M, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. *Circulation*. 2003;108(21):2613-8.
- 139 Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;144:233-8.
- 140 Frohlich M, Muhlberger N, Hanke H, Imhof A, Doring A, Pepys M, Koenig W. Markers of inflammation in women on different hormone replacement therapies. *Annals of Medicine*. 2003;35(5):353-61.
- 141 Garcia-Moll X, Zouridakis E, Cole D, Kaski JC. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J*. 2000;21:1598-606.
- 142 Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, Giofrè PA. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol*. 1998;82:515-8.

- 143 Gilbert J, Raboud J, Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care*. 2004;27(4):990-4.
- 144 Goldberg A, Zinder O, Zdoroviyak A, Diamond E, Lischinsky S, Gruberg L, Markiewicz W, Beyar R, Aronson D. Diagnostic coronary angiography induces a systemic inflammatory response in patients with stable angina. *Am Heart J*. 2003;146:819-23.
- 145 Gomes WJ, Giannotti-Filho O, Paez RP, Hossne Jr NA, Catani R, Buffolo E. Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76:1528-32.
- 146 Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, Zorn G, Global D, Probst P, Maurer G, Huber K. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2000;21:1152-8.
- 147 Granger DN, Vowinkel T, Petnehazy T. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease. *Hypertension*. 2004;43(5):924-31.
- 148 Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-13.

- 149 Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1876-90.
- 150 Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt D. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Diabetes Care.* 1998;21(4):518-24.
- 151 Huo Y, Ley KF. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14:18-22.
- 152 Jager A, van Hinsbergh VWM, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LX, Stehouwer CDA. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the hoorn study. *Diabetes.* 2000;49(3):485-91.
- 153 Järemo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *Journal of Internal Medicine.* 2002;252(3):233-8.
- 154 Klinkhardt U, Bauersachs R, Adams J, Graff J, Lindhoff-Last E, Harder S. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:232-41.

- 155 Kvasnicka T, Kvasnicka J, Ceska R, Grauova B, Vrablik M. Increasing plasma levels of soluble cell adhesion molecules (sE-Selectin, sP-Selectin and sICAM-1) in overweight adults with combined hyperlipidemia. *Sbornik Lekarsky*. 2001;102(4):473-7.
- 156 Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001;103(13):1718.
- 157 Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, Altamura S, Ciliberto G, Rebuzzi AG, Crea F, Pepys MB, Maseri A. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation*. 1998;98(22):2370-6.
- 158 Serrano CV, Ramires JAF, Venturinelli M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, Pileggi F, Luz PL. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression: evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1276-83.
- 159 Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation – part II. *Circulation*. 2003;108:2041-8.
- 160 Toda K, Kayano K, Karimova A, Naka Y, Fujita T, Minamoto K, Wang CY, Pinsky DJ. Antisense intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) oligodeoxyribonucleotide delivered during organ preservation inhibits

- posttransplant ICAM-1 expression and reduces primary lung isograft failure. *Circ Res.* 2000;86:166-74.
- 161 Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, Zidar FJ, Chan AW, Moliterno DJ, Ellis SG, Topol EJ. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:358-60.
- 162 Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(12):2131-7.
- 163 Walder K, Kantham L, McMillan JS, Trevaskis J, Kerr L, Silva A, Sunderland T, Godde N, Gao Y, Bishara N, Windmill K, Tenne-Brown J, Augert G, Zimmet PZ, Collier GR. Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes.* 2002;51(6):1859-66.
- 164 Wagenaar LJ, Boven AJV, Wal ACVD, Loos CMVD, Tio RA, Becker AE, et al. Time relation of the amount of macrophages in the plaque during the chronic phase of in-stent restenosis. *Angiography & Interventional Cardiology.* 2003;65A.