

## Marcadores Inflamatórios Intracoronarianos após Intervenções Coronarianas Percutâneas

### *Intracoronary Inflammatory Markers after Percutaneous Coronary Interventions*

Wilson Salgado Filho, Eulógio E. Martinez Filho, Pedro Horta, Pedro A. Lemos, Bruno C. Migueletto, Carlos Vicente Serrano Jr., José Antonio Franchini Ramires, Tania Leme da Rocha Martinez  
*Instituto do Coração do Hospital das Clínicas (FMUSP) - São Paulo, SP*

#### OBJETIVO

Analisar a liberação intracoronariana de marcadores inflamatórios (MI) após intervenções coronarianas percutâneas (ICP) e comparar suas concentrações com relação ao tipo de ICP utilizada (*rotablator* vs angioplastia por balão).

#### MÉTODOS

Foram randomizados 22 pacientes com média de idade de  $60 \pm 11,9$  anos, 12 do sexo masculino, portadores de síndromes coronarianas estáveis, submetidos ao tratamento eletivo de uma única lesão coronariana utilizando *rotablator* (N=11) ou pré-dilatação por balão (N=11) para implante de *stents*. As amostras foram colhidas na raiz da aorta e no seio coronariano, imediatamente antes e 15 minutos após as intervenções. Todas as dosagens foram feitas antes do implante do *stent*, sendo analisadas as citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 e as moléculas de adesão solúveis ICAM-1, E-selectina e P-selectina, utilizando o método ELISA.

#### RESULTADOS

As concentrações de TNF- $\alpha$  e IL-6 aumentaram após as ICP, passando respectivamente de  $9,5 \pm 1,5$  pg/ml para  $9,9 \pm 1,8$  pg/ml ( $p=0,017$ ) e de  $6,0 \pm 2,4$  pg/ml para  $6,9 \pm 3,0$  pg/ml ( $p<0,001$ ). Não houve mudança significativa na expressão de IL-1, ICAM-1 e P-selectina, observando-se diminuição nas concentrações de E-selectina após os procedimentos ( $52,0 \pm 17,5$  ng/ml para  $49,3 \pm 18,7$  ng/ml;  $p=0,009$ ). Não houve diferença significativa entre as concentrações dos MI após as ICP, com relação ao tipo de procedimento utilizado.

#### CONCLUSÃO

No período precoce, pós-intervenções coronarianas percutâneas, observou-se aumento das concentrações intracoronárias de TNF- $\alpha$  e IL-6 e ausência de diferença significativa entre as concentrações dos marcadores inflamatórios liberados na circulação coronariana por *rotablator* e pela angioplastia com balão.

#### PALAVRAS-CHAVE

marcadores inflamatórios, intervenções coronarianas percutâneas, síndromes coronarianas estáveis

#### OBJECTIVE

To analyze intracoronary release of inflammatory markers (IM) after percutaneous coronary interventions (PCI) and compare their concentrations concerning the type of PCI used (*rotablator* vs. balloon angioplasty).

#### METHODS

Twenty-two patients with average age of  $60 \pm 11.9$  years old, 12 of male sex, with stable coronary disease, submitted to elective treatment of a single coronary lesion, using *rotablator* (N=11) or balloon pre-dilatation (N=11) for *stent* implant were randomized. Samples were collected at aorta root and coronary sinus, immediately before and 15 minutes after intervention. All dosages were made before *stent* implant, and the cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 and the soluble adhesion molecules ICAM-1, E-selectin and P-selectin were analyzed by using ELISA method.

#### RESULTS

TNF- $\alpha$  and IL-6 concentrations increased after PCI, respectively from  $9.5 \pm 1.5$  pg/ml to  $9.9 \pm 1.8$  pg/ml ( $p=0.017$ ) and from  $6.0 \pm 2.4$  pg/ml to  $6.9 \pm 3.0$  pg/ml ( $p<0.001$ ). There was no significant changes in IL-1, ICAM-1 and P-selectin, and a decrease in E-selectin concentrations after the procedures ( $52.0 \pm 17.5$  ng/ml to  $49.3 \pm 18.7$  ng/ml;  $p=0.009$ ) was observed. There were no significant differences between IM concentrations after PCI, concerning the type of procedure used.

#### CONCLUSION

At the early period, post-percutaneous coronary interventions, an increase of intracoronary concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-6, and absence of significant difference between concentrations of inflammatory markers released in coronary flow through *rotablator* and balloon angioplasty were observed.

#### KEY WORDS

inflammatory markers, percutaneous coronary interventions, stable coronary syndromes

O nosso conhecimento sobre o papel da inflamação na patogênese da aterosclerose coronariana<sup>1</sup> e nas síndromes coronarianas estáveis e instáveis<sup>2</sup>, tem se desenvolvido sobremaneira na última década. A resposta inflamatória é mediada por macrófagos que se multiplicam na região subendotelial, originados de monócitos da circulação sanguínea. Assim, ciclos de acúmulo de células mononucleares, migração e proliferação de células musculares lisas e formação de tecido fibroso resultam em aumento adicional da lesão que se torna coberta por uma cápsula fibrosa revestindo o núcleo lipídico e o tecido necrótico. A ativação destas células leva à liberação de marcadores inflamatórios (MI) como citocinas e moléculas de adesão solúveis na circulação coronariana e periférica<sup>3</sup>. As citocinas participantes da aterogênese foram primeiramente identificadas como ligadas à imunidade natural e constituem hormônios protéicos produzidos principalmente por fagócitos mononucleares ou por linfócitos-T. Como outros hormônios polipeptídeos, iniciam sua ação pela ligação a receptores específicos na superfície das células-alvo com efeito autócrino, parácrino ou endócrino. Para muitas células, as citocinas regulam a divisão celular, atuando como fatores de crescimento. São produzidas por diferentes tipos celulares e influenciam a síntese de outras citocinas, levando à formação de cascatas, podendo exercer mecanismos reguladores positivos ou negativos para as respostas imunes e inflamatórias. O TNF-alfa, produzido principalmente pelos macrófagos e linfócitos-T, faz com que as células endoteliais se tornem adesivas para os leucócitos, estimula diversos tipos celulares para a produção da IL-1 e IL-6, atua como pirógeno no hipotálamo induzindo a febre. O TNF-a e também a IL-1 e IL-6 atuam sobre os hepatócitos aumentando a expressão da proteína C reativa. Tanto estudos experimentais como clínicos mostraram que a adesão de leucócitos circulantes à parede vascular, especificamente monócitos, é um fenômeno essencial na resposta inflamatória, requerendo a expressão de moléculas de adesão em ambas as superfícies endotelial e monocitária. Assim, a liberação de moléculas de adesão como o ICAM-1 (intercelular adhesion molecule) e as selectinas, parecem constituir o evento mais precoce da aterogênese. O ICAM-1 é uma proteína protótipo da superfamília das imunoglobulinas produzida por células endoteliais, fibroblastos, células epiteliais e hematopoiéticas, tendo sua expressão intensificada por citocinas como o TNF-a e a IL-1, lipoproteína LDL, tabagismo e produtos de glicação avançada. A E-selectina e a P-selectina, pertencentes à superfamília das selectinas, foram descritas de acordo com o tipo de célula inicialmente encontrada, respectivamente no endotélio e nas plaquetas. Entretanto, posteriormente observou-se a presença da P-selectina também nas células endoteliais. As citocinas e as moléculas de adesão têm sido analisadas como biomarcadores do processo da aterosclerose em diversos estudos<sup>4,5</sup>. O processo de inflamação vascular crônico de baixa intensidade, presente ao longo da história natural da aterogênese, pode se tornar intensificado com a progressão da doença, passando da forma clínica de

síndromes coronarianas estáveis para quadros instáveis e agudos de acordo com o processo de instabilização e ruptura da placa. No evento agudo são liberadas na circulação coronariana concentrações variáveis de citocinas e moléculas de adesão, situação que até certo ponto pode ser reproduzida nas intervenções coronarianas percutâneas (ICP). Simultaneamente à liberação de mediadores de inflamação originados da ruptura da placa, podem ser acrescidas quantidades adicionais de marcadores inflamatórios (MI) originados da breve isquemia miocárdica ocorrida durante as ICP.

Nosso objetivo primário foi estudar o efeito dos procedimentos de revascularização miocárdica percutâneos na liberação intracoronariana de citocinas e moléculas de adesão envolvidas no processo da aterogênese. Na seqüência, foram comparadas as concentrações de MI encontrados na circulação coronariana após as ICP, de acordo com o tipo de procedimento utilizado: rotablator vs angioplastia por balão.

## MÉTODOS

Durante o intervalo de tempo de 18 meses, foram selecionados 22 pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC), comprovada através de cinecoronariografia no Serviço de Hemodinâmica do InCor-HCFMUSP com idade média  $60 \pm 12,54$  anos, sendo 12 do sexo masculino. Todos apresentavam indicação clínica e angiográfica para o tratamento percutâneo de uma única

Tabela I - Características clínicas e angiográficas dos pacientes

Características	Grupo Rotablator	Grupo Balão	p
Número de pacientes	11	11	1,0
Idade, anos	62±14	57±10	0,34
Sexo masculino	7 (64)	5 (45)	0,43
Hipertensão arterial	10 (91)	9 (82)	1,0
Tabagismo	4 (36)	8 (73)	0,17
História familiar	2 (18)	1 (9)	1,0
Dislipidemia	8 (73)	8 (73)	1,0
Diabetes	6 (55)	2 (18)	0,1
IAM prévio	5 (45)	5 (45)	1,0
ICP prévia	3 (27)	1 (9)	0,33
CRM prévia	0	1 (9)	1,0
IC prévia	1 (9)	1 (9)	1,0
Fração de ejeção	73±14,6	79±6,7	0,23
Vasos comprometidos			
Um	7 (64)	11 (100)	0,09
Dois	4 (36)	0 (0)	0,09
Tipo de lesão			
A	3 (27)	3 (27)	1,0
B1	2 (18)	1 (9)	1,0
B2	6 (55)	7 (64)	1,0
Pac. Em uso de AAS	11 (100)	11 (100)	1,0

IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; IC = insuficiência cardíaca; variáveis categóricas = número de pacientes (percentuais); tipo de lesão = classificação morfológica da estenose cinecoronariográfica pela AHA/ACC (Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures - 1988); variáveis contínuas = média ± desvio padrão.

lesão coronariana de grande volume, a ponto de justificar a eventual opção pelo emprego de técnicas adjuvantes de ablação como a atelectomia rotacional (rotablator). Por randomização os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a ICP utilizada: 11 utilizando o rotablator e 11 submetidos a pré-dilatação por balão. A prevalência das características clínicas e angiográficas nos pacientes estudados encontra-se na tabela I. Todos os 22 pacientes estavam em uso de ácido acetilsalicílico 200 mg/dia iniciado pelo menos um dia antes do procedimento. A ticlopidina 500 mg/dia foi iniciada no dia da intervenção. Todos esses medicamentos foram ministrados por via oral. Os demais medicamentos, também por via oral, foram utilizados de acordo com a indicação clínica: vasodilatador coronariano, bloqueador dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e beta-bloqueador. As ICP foram realizadas por via percutânea femoral com a introdução de introdutores 8F sendo instituída heparinização com 10.000 U EV. A pré-dilatação por balão foi realizada com pressão aproximada de 6 atm e relação de diâmetro balão/artéria 1/1. No grupo submetido à atelectomia, a ogiva rotacional foi deslocada por duas vezes através da lesão a velocidades de 160.000 a 180.000 rotações por minuto sendo utilizada solução contendo verapamil, nitroglicerina, heparina e soro fisiológico antes e após cada uma das sessões de rotação da ogiva. As amostras para a medida das concentrações dos marcadores inflamatórios foram coletadas 15 minutos após o término da pré-dilatação, quer por *rotablator*, quer por balão, anteriormente ao implante dos *stents* e armazenadas em freezer a -80° C, sendo descongeladas simultaneamente ao final do estudo. Os pacientes foram selecionados levando em conta inclusive a presença de características anatômicas tecnicamente favoráveis da artéria a ser tratada, de sorte que os tempos decorridos para a pré-dilatação foram bastante curtos com as duas técnicas utilizadas. As amostras foram obtidas em raiz de aorta e seio coronariano antes dos procedimentos (Ao1 e SC1) e 15 minutos após a utilização dos mesmos (Ao2 e SC2). Para a análise das concentrações dos marcadores inflamatórios consideramos que as medidas em raiz de aorta estivessem incluindo quantidades liberadas na circulação coronariana e que por recirculação chegassem ao sistema arterial. Assim, para a comparação de suas concentrações nas situações pré e pós-procedimentos, foram calculados os valores médios na raiz da aorta e seio coronariano, expressos respectivamente por  $(Ao1 + SC1)/2$  e  $(Ao2 + SC2)/2$ .

As citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 e as moléculas de adesão solúveis ICAM-1, E-selectina e P-selectina foram dosadas pela técnica de ELISA, Quantikine human - R&D system. Na análise estatística aplicou-se o teste t de Student pareado para a análise estatística dos momentos antes e após os procedimentos e o teste t de Student para amostras independentes na comparação entre os grupos submetidos ao rotablator e à angioplastia por balão. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se o teste exato de

Fisher. O nível de significância utilizado nos testes foi de 5%. O protocolo de pesquisa 311/98 foi aprovado junto a Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## RESULTADOS

As concentrações de TNF- $\alpha$  e IL-6 (pg/ml) aumentaram após as ICP, passando respectivamente de  $9,5 \pm 1,5$  para  $9,9 \pm 1,8$  ( $p=0,017$ ) e de  $6,0 \pm 2,4$  para  $6,9 \pm 3,0$  ( $p<0,001$ ). A tabela II mostra as concentrações das citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 e as moléculas de adesão solúveis ICAM-1, E-selectina e P-selectina nos 22 pacientes, antes e após as ICP.

Não houve mudança significativa na expressão de IL-1, ICAM-1 e P-selectina, observando-se diminuição nas concentrações de E-selectina (ng/ml) após os procedimentos ( $52,0 \pm 17,5$  para  $49,3 \pm 18,7$ ;  $p=0,009$ ) conforme a tabela II.

**Tabela II - Concentrações médias dos marcadores inflamatórios antes e após os procedimentos, considerando ambos os tipos de procedimentos (*rotablator* e balão)**

Marcador Inflamatório	Pré-ICP	Pós-ICP	p
TNF alfa (média $\pm$ DP) pg/ml	9,5 $\pm$ 1,5	9,9 $\pm$ 1,8	0,017
IL-1(média $\pm$ DP) pg/ml	2,1 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1	1,0
IL-6 (média $\pm$ DP) pg/ml	5,9 $\pm$ 2,4	6,9 $\pm$ 2,9	<0,001
ICAM-1 (média $\pm$ DP)	221,9 $\pm$ 53,7 ng/ml	208,2 $\pm$ 69,8 ng/ml	0,6
E-selectina (média $\pm$ DP)	52 $\pm$ 17,5 ng/ml	49,3 $\pm$ 18,7 ng/ml	0,009
P-selectina (média $\pm$ DP)	74,2 $\pm$ 30,7 ng/ml	74,3 $\pm$ 31,5 ng/ml	1,0

*Variáveis contínuas = média  $\pm$  desvio padrão; ICP = intervenção coronariana percutânea.*

Os dados referentes às concentrações dos MI antes e após as ICP nos 22 pacientes e as suas variações (deltas), foram distribuídos de acordo com o tipo de procedimento utilizado (*rotablator* ou angioplastia por balão) e apresentados na tabela III. A análise estatística comparativa não revelou diferença significativa entre as variações (deltas) das concentrações das citocinas e moléculas de adesão liberadas antes e após as intervenções do tipo rotablator em relação às determinadas pela pré-dilatação por balão.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que os procedimentos percutâneos determinaram elevações das médias das concentrações de alguns dos marcadores inflamatórios dosados em raiz de aorta e seio coronariano, sem que houvesse diferenças significativas quando se comparam as variações de seus valores (deltas) após o uso do rotablator em relação à angioplastia por balão.

Níveis elevados de marcadores inflamatórios solúveis têm sido encontrados em portadores de síndromes isquêmicas, quando comparados a controles normais, sendo correlacionados com maior risco de incidência de eventos coronarianos<sup>6-8</sup>. Os valores de TNF-a observados nos pacientes em nosso estudo apresentaram concentrações semelhantes às encontradas em portadores de DAC no estudo CARE<sup>9</sup>, aproximadamente 95% encontrando-se com valores acima de 4,18 pg/ml. De modo semelhante, as concentrações de IL-6 encontradas nos pacientes em nossa pesquisa achavam-se acima de 5,0 pg/ml, em correspondência aos achados de Liuzo e cols.<sup>10</sup> que estudaram portadores de DAC submetidos a intervenções coronarianas percutâneas. Em ambos os estudos as dosagens destes marcadores foram realizadas por metodologia análoga à utilizada em nosso trabalho (Quantikine human TNF-a, IL-6 R&D system).

O aumento na expressão de MI determinado pela realização de procedimentos coronarianos percutâneos tem

seio coronariano e em artéria periférica de sete pacientes submetidos à angioplastia, antes e após a primeira insuflação de balão, encontraram significativa elevação dos níveis de ICAM-1 no seio coronariano, mas não em amostras de sangue periférico. A E-selectina solúvel manteve-se inalterada após o procedimento. Resultados diferentes foram observados por Mulvihill e cols.<sup>14</sup>, estudando dez pacientes submetidos à angioplastia coronariana realizada em artéria descendente anterior. Estes autores não encontraram diferenças significativas nas concentrações de ICAM-1 e VCAM-1, em amostras colhidas simultaneamente no seio coronariano, óstio coronariano esquerdo e veia femoral, imediatamente antes da ICP; logo após e 4 horas depois do procedimento. Os principais achados deste trabalho foram que as concentrações de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina na circulação sistêmica, foram diretamente comparáveis às concentrações na circulação coronariana em ambas síndromes coronarianas estável e instável. Os autores

**Tabela III - Concentrações dos marcadores inflamatórios de acordo com o tipo de ICP utilizada, nas situações pré e pós-procedimentos**

Tipo e Momento da ICP	TNF - a (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-1 (pg/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	E-selectina (ng/ml)	P-selectina (Ng/ml)
Rota /Pré	8,92±0,89	5,97±2,31	2,15±0,02 2	225,62±57,5	57,80±19,25 0	73,06±31,7
Rota/Pós	9,21±1,39	7,16±2,92	2,10±0,06 1	223,47±71,2	55,40±20,13 9	69,60±29,1
Balão/Pré	10,15±1,68	6,02±2,51	2,09±0,09 6	223,93±57,7	42,28±14,68 7	72,53±28,6
Balão/Pós	10,68±1,89	6,67±3,14	2,13±0,10 4	199,99±69,9	41,08±13,72 0	76,63±32,6
Delta/Rota	0,40±0,78	1,18±0,98	-0,05±0,05	-13,74±15,71	-2,40±5,11	-3,46±14
Delta/Balão	0,49±0,53	0,65±0,82	0,04±0,12	-23,94±34,56	-1,20±7,37	3,59±14,65
P (*)	0,75	0,18	0,06	0,38	0,66	0,26

*ICP = intervenção coronariana percutânea; Rota = Rotablator; Balão = angioplastia por balão; Delta = variação nas concentrações; Variáveis contínuas = média ± desvio padrão; P (\*) referente à comparação entre os Deltas (Rota x Balão).*

sido relatado por alguns autores<sup>11</sup>. Serrano e cols.<sup>12</sup> utilizando técnicas sofisticadas como a citometria de fluxo, que permite a quantificação de moléculas de adesão incorporadas às membranas celulares de glóbulos brancos, investigaram a ativação inflamatória de neutrófilos durante a realização de angioplastia coronariana. A análise comparativa entre amostras obtidas na raiz da aorta e no seio coronariano evidenciou aumento da expressão de moléculas de adesão nas membranas de neutrófilos, demonstrando haver indução de resposta inflamatória após a ICP.

Incrementos na liberação de moléculas de adesão solúveis, detectados pelo método ELISA, foram observados durante a realização de diferentes tipos de ICP. Observou-se que tais procedimentos determinaram alterações não uniformes dos diversos tipos de marcadores analisados, tanto no seio coronariano, como em veia periférica. Assim, Siminiak e cols.<sup>13</sup>, analisando as concentrações das moléculas de adesão solúveis ICAM-1 e E-selectina no

concluíram que dosagens realizadas em veia periférica refletem diretamente os níveis de moléculas de adesão solúveis presentes na circulação coronarianas, legitimando o uso de amostras da periferia para fins de monitoramento e estratificação de risco em ambas as situações de DAC estável e instável.

Em nosso estudo, justificamos as coletas em compartimentos centrais por terem os pacientes sido estudados anteriormente à publicação de Mulvihill e cols. O estudo realizado por estes autores não detectou gradiente transcardíaco nos níveis séricos de nenhuma das moléculas de adesão solúveis analisadas antes, durante ou após a angioplastia coronariana. As dosagens realizadas nas primeiras 24 horas após a intervenção não mostraram mudança significativa nas concentrações de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina. Entretanto, ao compararem seus resultados com os de Siminiak e cols. que encontraram concentrações de moléculas de adesão solúveis elevadas

em seio coronariano 2 minutos após a intervenção, Mulvihill reconheceu que seu tempo médio de dosagem logo após o procedimento foi de 55 minutos e que, neste momento, já poderia ter ocorrido uma redução nos níveis desses marcadores. No trabalho realizado por Siminiak e cols., apesar da elevação dos níveis de ICAM-1 imediatamente após o procedimento, a E-selectina manteve-se inalterada. Dados sobre as diferenças nas cinéticas de liberação endotelial de ambas moléculas de adesão, resultando em diferentes cursos temporais, permitem esclarecer os comportamentos distintos destes marcadores. O ICAM-1 tem expressão constitutiva que possibilita sua rápida liberação na circulação após a intervenção. Isto é consistente com o achado de imediata liberação do ICAM-1 solúvel no seio coronariano, devido à injúria mecânica endotelial produzida pelo balão, ao contrário da E-selectina que não se encontra constitutivamente presente nas células endoteliais<sup>15</sup>. De acordo com estes dados acreditamos que nas amostras colhidas 15 minutos após as intervenções coronarianas, conforme nosso estudo, já poderia ter ocorrido uma redução nas concentrações de ICAM-1 resultando na ausência de alterações significativas pós-procedimentos. A ausência de variações significativas na P-selectina após os procedimentos pode ser justificada por se tratar também de molécula de adesão constitutiva de liberação imediata e vida efêmera, com possível retorno aos valores basais nas amostras colhidas 15 minutos após as intervenções.

Além dos diferentes cursos temporais dos MI, a falta de homogeneidade em relação aos resultados obtidos tem sido atribuída também à variação individual na resposta inflamatória frente ao mesmo estímulo da ICP. Alguns trabalhos mostram uma variabilidade geneticamente determinada na resposta de produção de citocinas por monócitos humanos após estimulação por endotoxina *in vitro*<sup>16</sup>. Esta interpretação foi consistente com as observações de Liuzo, que encontraram hipersensibilidade na resposta de monócitos ao estímulo produzido pelo lipopolissacarídeo (LPS) *in vitro*, em portadores de angina instável. Em conformidade com estes dados experimentais, os mesmos autores em estudo clínico, constataram que o trauma causado pela angioplastia de balão foi seguido de aumentos maiores nas concentrações de IL-6 em portadores de angina instável, quando comparados aos portadores de síndromes coronarianas estáveis, atribuindo tal diferença como devida à hiperresponsividade dos primeiros frente ao mesmo estímulo inflamatório do procedimento.

Outro aspecto a ser considerado como determinante de uma maior amplitude na resposta inflamatória após a intervenção, diz respeito a presença de lesões “mais ativas”, contendo infiltrados mais ricos em linfócitos e monócitos/macrófagos; maiores quantidades de LDL oxidada (que pode ativar a liberação de citocinas diretamente) e ainda de outras espécies reativas, produzindo maior quantidade de citocinas em resposta a estímulos subliminares<sup>17</sup>.

Em nosso estudo, o aumento das concentrações do TNF- $\alpha$  e da IL-6 a após as ICP confirmou os dados de

literatura, sendo atribuído principalmente ao estímulo de liberação imediata destas citocinas presentes nas placas de ateroma (particularmente nos macrófagos), submetidas ao efeito de maceração produzido pelas intervenções. O potencial estímulo tardio pró-inflamatório associado às ICPs, resultando em aumentos adicionais das citocinas, não pode ser registrado considerando a precocidade da coleta das amostras. O achado de diminuição nos níveis da E-selectina na condição pós-ICP, não correspondeu aos achados de outros autores<sup>17</sup>.

De acordo com as observações de alguns autores como Grossman e cols.<sup>18</sup>, a utilização de rotablator foi associada à disfunção segmentar da contração ventricular esquerda muito mais duradoura do que a desencadeada pela angioplastia por balão. Tal diferença foi atribuída como conseqüente a embolizações de material despreendido da parede arterial, a espasmos da microcirculação, a microtromboses ou, eventualmente, a uma maior estimulação do processo inflamatório durante o uso da ogiva rotacional. Não observamos diferenças em relação às concentrações dos marcadores inflamatórios quando comparamos o grupo de pacientes submetidos a ablação pelo rotablator com os submetidos à angioplastia por balão. Possivelmente tal resultado seja conseqüente ao mecanismo de ação do instrumento peculiar no sentido de que a ablação se restringe às estruturas da placa de ateroma, havendo mínimo trauma à parede arterial. Ao contrário do que ocorre com as outras técnicas de aterectomia, que se baseiam em secção e remoção de material de placa (aterectomia direcional), ou em secção e aspiração (aterectomia por cateter de extração transluminal), a aterectomia rotacional (rotablator) se baseia na abrasão e pulverização da placa. Pelo princípio físico da secção diferencial, o instrumento tende a pulverizar seletivamente os tecidos inelásticos (no caso a placa de ateroma), enquanto que o tecido elástico (parede normal do vaso) é rechaçado para longe da ogiva em alta rotação<sup>18</sup>. A placa é pulverizada em partículas de 20 a 50 micra de diâmetro, que ultrapassam a microcirculação e são posteriormente fagocitadas no fígado, no baço e nos pulmões. A utilização de cutting balloon, também aparentemente mais traumático, determinou menos liberação de marcadores inflamatórios do que a angioplastia de balão (Inoue e cols.<sup>19</sup>) Os autores atribuíram tal fenômeno à redução do estresse circunferencial quando a resistência à expansão do balão é minimizada pelas pequenas incisões provocadas pelas lâminas do cutting balloon. Para que pudéssemos comparar as conseqüências da dilatação por balão às do uso da aterectomia rotacional, optamos por obter amostras de sangue para dosagens dos marcadores inflamatórios antes dos implantes dos stents.

Em conclusão, no período precoce pós-intervenções coronarianas percutâneas observou-se aumento das concentrações intracoronarianas de TNF- $\alpha$  e IL-6 e ausência de diferença significativa entre as quantidades de marcadores inflamatórios liberados por *rotablator* e pela angioplastia com balão.

Eventualmente amostras obtidas mais tardiamente pudessem identificar comportamentos de marcadores inflamatórios cujos tempos de atividade fossem mais prolongados. Por razões éticas, optamos por manter o cateter no seio coronariano por quinze minutos. A complexidade metodológica, especialmente representada pela coleta de amostras no seio coronariano, fez com que se limitasse o número de pacientes incluídos no estudo. A complexidade decorre da dificuldade técnica em se cateterizar o seio coronariano a partir da veia femoral e da ateroablação rotacional. O tempo dispendido para cateterização do seio coronariano é muito variável, tendo havido casos em que

pacientes foram excluídos do protocolo por impossibilidade técnica. Possivelmente, em virtude do custo e das dificuldades mencionadas, o número de pacientes, realmente pequeno, assemelha-se no entanto ao dos estudos com tecnologia semelhante publicados na literatura internacional<sup>12-14</sup>. Utilizamos cateteres rígidos para coletas do seio coronariano, muitas vezes profundamente introduzidos, principalmente em casos de intervenções na artéria interventricular anterior, para que se coletassem amostras provenientes da veia correspondente. Julgamos que a permanência de tais cateteres por tempo mais prolongado pudesse acrescentar risco adicional aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Entman ML, Ballantyne CM. Inflammation in acute coronary syndrome. *Circulation* 1993; 88: 800-803.
- Libby P, Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ. Eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Vol. I. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 585-94.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491-5.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of tumor necrosis factor (alpha) and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-53.
- Rifai N, Joubbran R, Yul H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 1999; 45: 1967-73.
- Deliaryris EN, Raymond RJ, Theoharides TC et al. Sites of Interleukin-6 Release in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2000; 86: 913-18.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72.
- Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-6.
- Kurz RW, Graf B, Gremmel F, Wurnig C, Stockenhuber F. Increased serum concentrations of adhesion molecules after coronary angioplasty. *Clin Sci* 1994; 87: 627-33.
- Serrano CV, Ramires JAF, Arie S et al. Coronary angioplasty results leukocyte and platelet activation with the adhesion molecule expression. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1276-83.
- Siminiak T, Dye JF, Egdell RM et al. The release of soluble adhesion molecules ICAM-1 and E-selectin after acute myocardial infarction and following coronary angioplasty. *Intern J Cardiol* 1997; 61: 113-18.
- Mulvihill NT, Foley JF, Walsh MA, Crean PA. Relationship between intracoronary and peripheral expression of soluble cell adhesion molecules. *Intern J Cardiol* 2001; 77: 223-29.
- Lefer AM. Role of selectins in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 773-7.
- Santamaria P, Gehr RC, Bryan MK, Barbosa JJ. Involvement of class II MHC molecules in the LPS-induction of IL-1/TNF secretions by human monocytes. Quantitative differences at the polymorphic level. *J Immunol* 1989; 143: 913-22.
- Liao W, Floren CH. Endotoxin, cytokines, and hyperlipidemia. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 97-103.
- Grossman W, Baim DS. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. Fourth Edition. Philadelphia: Lea & Febinger Ed., 1991.
- Inoue T, Sakai Y, Hoshi K, Yaguchi I et al. Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. *Circulation* 1998; 97: 2511-18.