

Dissertação de Mestrado

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FATOR PLAQUETÁRIO 4 NA  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA APÓS INTERVENÇÃO  
CORONÁRIA PERCUTÂNEA

Fernanda Guimarães Costa Jacques

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: CARDIOLOGIA E  
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FATOR PLAQUETÁRIO 4 NA  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA APÓS INTERVENÇÃO  
CORONÁRIA PERCUTÂNEA**

Fernanda Guimarães Costa Jacques

Orientador: Prof PhD Alexandre do Canto Zago

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Ms Juliane Rossato

*Dissertação submetida como requisito para  
obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciência da Saúde, Área de  
Concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul.*

Porto Alegre

2017

### CIP - Catalogação na Publicação

Jacques, Fernanda Guimarães Costa  
Avaliação dos níveis séricos de fator plaquetário 4  
na doença arterial coronariana após intervenção  
coronária percutânea / Fernanda Guimarães Costa  
Jacques. -- 2017.  
68 f.

Orientador: Alexandre do Canto Zago.  
Coorientadora: Jualiane Rossato.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Doença arterial coronariana. 2. Aterosclerose.  
3. Fator plaquetário 4. 4. Intervenção coronária  
percutânea. I. Zago, Alexandre do Canto, orient. II.  
Rossato, Jualiane, coorient. III. Título.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, pela oportunidade de ensino de qualidade e a ética em pesquisa.

Ao Laboratório de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, centro de excelência de assistência, ensino e pesquisa, dedico grande parte de minha formação profissional, que desde a graduação sempre me acolheram com profissionalismo.

Ao professor orientador Alexandre do Canto Zago, pelo incentivo, apoio e perseverança constante, acreditando em meu potencial de enfrentamento no desafio da realização deste trabalho, o meu reconhecimento pelo potencial idealizador e incentivador.

À professora co-orientadora Juliane Rossato, pela dedicação incansável, contribuição perspicaz na execução deste trabalho, doação de seus conhecimentos biomédicos, modelo de inspiração com sua paixão pela pesquisa, a minha eterna admiração e gratidão.

À Mestre Jacqueline Wachleski que doou conhecimento e aceitou a tarefa de continuar este projeto, sempre com disposição, procurando auxiliar em tudo que fosse possível, muito obrigada.

Aos demais pesquisadores do Grupo de Pesquisa em Cardiologia Intervencionista, sempre dispostos a contribuir com reflexões, críticas, discussões e trocas de conhecimento.

Aos pacientes que se dispuseram a participar do estudo, contribuindo para o avanço da pesquisa científica.

Aos meus pais que me proporcionaram todo apoio, incentivo, respeito e compreensão, e que jamais mediram esforços para minha educação.

Ao meu marido pelo amor, companheirismo e lealdade, meu grande encorajador permitindo que realizasse este sonho.

“ Se alguém procura a saúde, pergunta-lhe primeiro se está disposto a evitar no futuro as causas da doença; em caso contrário, abstém-te de o ajudar”.

Sócrates.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas e figuras

Resumo da dissertação

1. APRESENTAÇÃO .....	12
2. INTRODUÇÃO .....	13
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	16
3.1 Fisiopatologia da doença arterial coronariana .....	16
3.2 Importância da plaqueta na resposta inflamatória .....	20
3.3 Fator plaquetário 4 .....	22
3.4 Manifestações clínicas da doença arterial coronariana .....	24
3.4.1 Angina estável .....	24
3.4.2 Síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST .....	25
3.4.3 Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST .....	25
3.5 Cineangiocoronariografia .....	27
3.6 Intervenção coronária percutânea .....	28
4. JUSTIFICATIVA .....	30
5. HIPÓTESE .....	31
6. OBJETIVOS .....	32
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33
8. ARTIGO .....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE: Angina estável

AI: Angina Instável

ARA: Antagonistas dos receptores de angiotensina

CCL2: Ligante de quimiocina 2

CD: Coronária direita

CK – MB : Creatinofosfoquinase

CK – MB massa: Creatinofosfoquinase massa

CX: Coronária circunflexa

CXCL4/FP4: fator plaquetário 4

DA: Coronária descendente anterior esquerda

DAC: Doença arterial coronariana

DCV: Doença cardiovascular

ECA: Enzima conversora da angiotensina

FvW: Fator de Von Willebrand

GPI  $\beta\alpha$ : Glicosil fosfatidil inositol  $\beta\alpha$

GPVI  $\beta\alpha 2\beta 1$ : Complexo de glicoproteínas VI  $\beta\alpha 2\beta 1$

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

LDLox: Lipoproteína de baixa densidade oxidada

M-CSF: Fator estimulador de colônia de macrófagos

MMP: Metaloproteinases

MPC-1: Proteína quimiotática de monócitos -1

MRP-8/14: Proteína mielóide relacionada 8/14

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IAM: Infarto agudo do miocárdio

IAMCSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST

IAMSSST: Infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST

ICAM-1: Molécula de Adesão Intracelular

ICAM-2: Molécula de Adesão Intracelular

ICP: Intervenção coronária percutânea

IL-6 : Interleucina 6

IMC: índice de massa corporal

PCR : Proteína C reativa

PSGL-1: Glicoproteína ligante da P-selectina-1

SCA: Síndrome coronariana aguda

SCACSST: Síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST

SCASSST: Síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST

TIMI: The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

VCAM-1: Molécula de Adesão Celular Vascular

$\mu\text{g/mL}$ : Microgramas por mililitro



## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1- Características da amostra de acordo com os grupos.....	58
TABELA 2- Associação entre os níveis séricos de FP4 e os fatores de risco para DAC.....	59
TABELA 3- Medicamentos em uso de acordo com os grupos com DAC.....	60
TABELA 4- Características das lesões coronárias.....	61
TABELA 5- Níveis séricos de FP4 discriminadas por grupo e tempo.....	62
FIGURA 1- Coleta basal dos níveis séricos de FP4 de cada grupo.....	63
FIGURA 2- Comportamento evolutivo dos níveis séricos de FP4 de cada grupo discriminado pelos tempos avaliados.....	64
FIGURA 3- Comparação entre os níveis séricos de FP4 em lesões obstrutivas < 50% e ≥ 50% com artérias périas.....	65
FIGURA 4- Níveis séricos de FP4 de cada grupo discriminados pelo número de vasos acometidos.....	66
FIGURA 5- Níveis séricos de FP4 de cada grupo discriminados pela artéria coronária tratada.....	67

## RESUMO

**Introdução:** Na doença arterial coronariana (DAC), as plaquetas ativadas liberam a quimiocina CXCL4, denominada fator plaquetário 4 (FP4), que potencializa a resposta inflamatória da placa aterosclerótica. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos do marcador inflamatório FP4 conforme a apresentação clínica da DAC, assim como sua evolução após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent*.

**Métodos:** Os níveis séricos de FP4 foram avaliados em 79 indivíduos classificados em cinco grupos: controle (G I); lesão obstrutiva leve a moderada,  $> 20\%$  e  $< 50\%$  (G II); angina estável (AE) e lesão obstrutiva  $\geq 50\%$  (G III); síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (SCASSST) (G IV); e síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST (SCACSST) (G V). Os grupos I e II foram submetidos a uma única coleta de sangue, enquanto os grupos III, IV e V foram submetidos a uma coleta de sangue antes da intervenção coronária percutânea (ICP) seguida de coletas seriadas em 6, 18, 48 horas e 7 dias após o implante de *stent*. Os grupos também foram avaliados conforme o número e localização de vasos tratados.

**Resultados:** A análise comparativa dos níveis séricos de FP4 na coleta basal evidenciou que o G I possui menores níveis séricos em relação aos demais grupos ( $p < 0,001$ ). Dentre os grupos com DAC, o G III possui menor concentração de FP4 em relação aos demais grupos ( $p < 0,001$ ) e o G IV apresentou maiores níveis séricos em relação ao G V ( $p < 0,001$ ). A evolução dos níveis séricos de FP4 após a ICP foi significativamente decrescente nos grupos III e IV no período de sete dias ( $p < 0,001$ ), entretanto se manteve elevado e sustentado no G V ( $p = 0,09$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos níveis séricos de FP4 entre os indivíduos com obstrução coronariana  $< 50\%$  e  $\geq 50\%$  ( $p = 0,808$ ). Em relação ao número e localização de vasos tratados, o G IV foi o único grupo que apresentou níveis

séricos de FP4 mais elevados nos indivíduos com comprometimento biarterial ( $p=0,046$ ), e não houve diferença estatisticamente significativa conforme a localização do vaso tratado.

**Conclusão:** Os níveis séricos de FP4 encontram-se progressivamente mais elevados conforme a gravidade da DAC, com tendência de normalização após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent* nos indivíduos com AE e SCASSST, e se mantêm elevados e sustentados nos indivíduos com SCACSST durante o período de sete dias.

**Descritores:** Doença da artéria coronariana, Aterosclerose, Fator plaquetário 4, Intervenção coronária percutânea.

**Descriptors:** Coronary artery disease, Atherosclerosis, Platelet factor 4, Percutaneous coronary intervention.

## **1. APRESENTAÇÃO**

A dissertação de mestrado intitulada “Avaliação dos níveis séricos de FP4 na doença arterial coronariana após intervenção coronária percutânea”, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciência Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pertence a uma continuação de um estudo realizado anteriormente pelo Grupo de Pesquisa em Cardiologia Intervencionista, denominado “Avaliação dos níveis sérios de MRP-8/14 conforme a apresentação clínica e a evolução pós-tratamento da doença arterial coronariana”, registro nº 09 297 Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O intuito desta pesquisa foi aperfeiçoar os resultados da pesquisa anterior com a dosagem do marcador inflamatório FP4, assim contribuindo para a investigação da fisiopatologia da DAC.

## 2. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo, sendo a DAC uma importante causa de grande número de mortes e de gastos em assistência médica (1,2). A DAC caracteriza-se pela insuficiente irrigação sanguínea no coração por meio das artérias coronárias. Está diretamente relacionada ao grau de obstrução do fluxo sanguíneo causado por placa aterosclerótica, ao ponto máximo de ruptura da placa e obstrução total do fluxo sanguíneo (3).

Atualmente o conceito da aterosclerose vem sendo ampliado, deixando de ser limitado apenas à deposição de lipídios na parede arterial associada a uma desordem metabólica (4,5). Os avanços científicos tem revelado a aterosclerose como um processo multifatorial complexo, onde o mecanismo inflamatório e a disfunção endotelial são reconhecidos como fundamentais no processo aterogênico (6). Células do sistema imunológico estão presentes na fase inicial e durante a progressão da DAC, podendo ocasionar à instabilidade da placa aterosclerótica e, conseqüentemente determinar manifestações clínicas como a síndrome coronariana aguda (6,7).

Em associação à instabilidade da placa aterosclerótica, as plaquetas se aderem ao endotélio vascular, respectivamente onde as células endoteliais estão ativadas, liberando um arsenal de potentes substâncias inflamatórias e mitogênicas no local. Esse fenômeno altera as propriedades quimiotáticas, adesivas e proteolíticas das células endoteliais, promovendo a quimiotaxia, adesão e transmigração de monócitos no local da inflamação (8,9). Em conjunto, as plaquetas ativadas liberam e induzem a secreção de quimiocinas, promovendo maior adesão e agregação plaquetária, bem como o recrutamento de monócitos no endotélio inflamado através das moléculas de adesão (10).

O grânulo alfa da plaqueta ativada libera a quimiocina CXCL4, mais conhecida como FP4, a qual é uma proteína de baixo peso molecular, possui alta afinidade de ligação com as moléculas de glicosaminoglicano presentes no endotélio vascular. Funcionalmente media processos diretos de quimiotaxia e induz a adesão e degranulação de neutrófilos, ativação dos monócitos e a diferenciação dos monócitos a macrófagos, estimulação de células natural *killer*, migração, proliferação e ativação de células T (11). Também, desempenha importante ação na cascata de reações proteolíticas que levam à coagulação, na qual exerce uma dupla função com propriedades pro e anticoagulantes (11,12). Assim, potencializando o processo inflamatório e a consequente resposta imunológica, importantes na formação, progressão e instabilização da placa aterosclerótica.

Obstrução significativa do lúmen arterial por placa aterosclerótica, parcial ou total, o tratamento de escolha torna-se a ICP, a qual consiste na desobstrução mecânica da artéria coronária acometida por uma placa com remodelamento negativo através da dilatação por balão e/ou implante de *stent*. Evidências demonstram que essa técnica terapêutica proporciona a redução dos sintomas em pacientes coronariopatas crônicos, bem como a redução da mortalidade nos pacientes com SCASSST (13). Esse procedimento potencializa a lesão vascular devido ao trauma mecânico no endotélio, a frequente dissecção da camada média e ocasionalmente a adventícia e, ao estiramento da artéria. O reparo tecidual conta com a adesão de plaquetas e fibrina, onde as plaquetas ativadas estimulam a atividade das moléculas de adesão, que interagem com receptores na superfície dos leucócitos, ocasionando adesão e rolamento dos mesmos na superfície vascular (14).

A relevância clínica do FP4 é respaldada por estudos cujos resultados demonstram que níveis elevados estão associados à atividade pró-aterogênica (15,16), presentes em placa aterosclerótica humana (17) e em maior gravidade de apresentação clínica da DAC (18–20).

Por tanto, os mecanismos inflamatórios e as consequentes respostas imunológicas e plaquetárias são o alvo comum de interesse em estudo. De modo, que moléculas de adesão, resposta leucocitária, citocinas e quimiocinas são reportadas como marcadores potencialmente úteis na evolução da aterogênese, bem como preditores de futuros eventos cardiovasculares (3,4). Assim, a avaliação do FP4 conforme a apresentação clínica da DAC e sua evolução após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent* possibilitará evidenciar o valor prognóstico deste marcador inflamatório nos eventos clínicos e angiográficos da lesão coronariana.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 Fisiopatologia da doença arterial coronariana:

As DCV representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo atual. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a DCV é a maior causa de morte no mundo, estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram de DCV em 2012, representando 31% de todas as mortes globais. Destas, estima-se que 7,4 milhões foram mortes por doença cardíaca coronária e 6,7 milhões por acidente vascular cerebral. Também, mais de três quartos das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda. Das 16 milhões de mortes antes dos 70 anos causadas por doenças não transmissíveis, 82% estão em países de baixa e média renda, e 37% são causadas por DCV (1).

No Brasil, as DCV também representam uma das principais causas de morte, sendo responsáveis por 20% das mortes na população com mais de 30 anos de idade (2). Apesar de estudos anteriores apresentarem dados consistentes sobre uma tendência de redução na taxa de mortalidade (21–23). No país, existe uma distribuição desigual da doença, onde as regiões Sul e Sudeste apresentam maior taxa de mortalidade do que em outras regiões (21). Em 2013, os Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) revelou que o infarto do miocárdio foi a principal causa de morte, de modo que foi observado um aumento de mortes em 48% entre 1996 e 2011(24). Diante desta magnitude a DAC apresenta importante representatividade dentre as DCV, responsável por elevados custos para o sistema de saúde, devido à internação hospitalar prolongada, reinternação, procedimento cirúrgico e percutâneo, controle permanente dos fatores de risco associados.

A DAC é uma doença inflamatória crônica progressiva, caracterizada pelo desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no tecido miocárdico, perante a



insuficiente capacidade de dilatação arteriolar para o aumento da perfusão miocárdica em situações de estresse. O causador desse desequilíbrio é o processo de aterosclerose, que promove o acúmulo de conteúdo lipídico e fibroso na parede arterial, em resposta a uma atividade inflamatória e uma disfunção endotelial (3). O avanço do processo da aterosclerose promove obstrução do lúmen e conseqüente diminuição do aporte de oxigênio para o miocárdio, gerando manifestações clínicas como a dor torácica, presente em 75-85% dos casos. O comprometimento do lúmen arterial pode ser parcial ou total, sendo consideradas lesões críticas às obstruções que envolvem obstrução  $\geq 70\%$  do lúmen (25).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DAC são idade avançada, sexo masculino, história familiar, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo e sobrepeso/obesidade (26). A presença simultânea destes fatores pode caracterizar maior risco em comparação com o efeito isolado de cada fator. A predisposição genética e os fatores ambientais também podem contribuir para a ocorrência simultânea dos fatores em indivíduos com estilo de vida menos saudável (25). Recentes investigações têm apresentado novos fatores de risco como fatores de hemostasia e trombogênese (homocisteína, fibrinogênio, lipoproteína A e resistência a ácido acetilsalicílico), marcadores séricos de inflamação (selectina P e E, moléculas de adesão celular, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR), metaloproteinases (MMP), adiponectina) (5,27).

A investigação do processo aterogênico vem evoluindo notavelmente. Décadas anteriores este processo era atribuído à deposição de lipídios na parede arterial associada uma desordem metabólica (4,5). O endotélio vascular era apontado como uma barreira não trombogênica, com a finalidade de revestir a musculatura lisa e separá-la do sangue, e quando lesionado, seria o responsável pelo início da ação trombótica com adesão plaquetária, sem considerar possíveis disfunções desta monocamada (4,7). Através de estudos da biologia

molecular este conceito foi expandido ao identificar a capacidade de infiltração dos macrófagos na camada íntima arterial, em seguida o envolvimento de células T e linfócitos no processo de aterogênese (28). De modo, que orientou novas investigações sobre as reações celulares específicas, que posteriormente a atividade inflamatória e a disfunção endotelial foram reconhecidas como componentes principais do processo fisiopatológico (3).

O mecanismo aterogênico surge inicialmente pelo acúmulo de lipoproteínas na camada íntima, principalmente as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), as quais permitem a atração, adesão e transmigração de monócitos através do endotélio vascular, subsequentemente os monócitos se transformam em macrófagos. As selectinas P e E modulam a passagem do leucócito através do endotélio, enquanto a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e a molécula de adesão vascular (VCAM-1) facilitam adesão ao endotélio. O progressivo depósito de lipídios resulta na primeira manifestação da aterosclerose (29).

A placa aterosclerótica é composta por elementos do tecido conjuntivo, lipídios, células inflamatórias, células espumosas, endotélio e musculatura lisa. O núcleo da placa é composto de partículas de LDL oxidadas (LDL<sub>ox</sub>), que são quimiotáticas para os monócitos, através da regulação da expressão dos genes para citocinas oriundas de células endoteliais, como fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) e a proteína quimiotática de monócito (CCL2/MCP-1) (30,31). Esse fenômeno pode potencializar a resposta inflamatória aumentando a migração de monócitos para a túnica íntima e a diferenciação celular em macrófagos com a função fagocitária de LDL<sub>ox</sub>, convertendo-se em células espumosas. A morte celular das células espumosas libera seu conteúdo necrótico rico em lipídios na parede arterial. Em conjunto, as células do músculo liso são estimuladas a migrarem e proliferarem na camada íntima (3).

O envoltório da placa é caracterizado por uma capa fibrosa, rica em colágeno, elastina e matriz extracelular, separando o conteúdo lipídico pró-trombótico da luz vascular, além de ser responsável pela manutenção da estabilidade da placa. Microvasos podem invadir a área inflamada da placa podendo causar hemorragia intraplaca. Células T ativadas estimulam a produção de MMP e citocinas por macrófagos capazes de remodelar a placa fibrosa, tornando-a com espessura fina e propensa ao rompimento, levando à trombose e subsequente oclusão arterial (29).

A formação da estria gordurosa representa a primeira manifestação visível da aterogênese. É composta de lipídios, calcificação, deposição abundante de células lisas na matriz extracelular e placa fibrosa. O crescimento da placa aterosclerótica pode desencadear diferentes desfechos, como trombose pela ruptura da placa, acúmulo subendotelial de plaquetas e fibrina; hemorragia intraplaca pela neovascularização anormal, permeabilidade vascular ou aumento no volume da placa; estenose por redução progressiva do lúmen (32).

A placa aterosclerótica já desenvolvida diferencia-se em estável e instável. As placas estáveis são predominantemente constituídas de colágeno, organizada em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico de proporções menores. Enquanto, as placas instáveis apresentam atividade inflamatória e proteolítica intensa, organizada em capa fibrosa delgada e núcleo lipídico proeminente. A matriz extracelular que é responsável pela estabilidade da placa, é afetada pela alta atividade inflamatória na camada íntima através da síntese diminuída e da degradação aumentada. A morfologia da placa pode ser determinante para as manifestações clínicas da DAC (32).

A ruptura e a erosão da placa aterosclerótica nos quadros agudos, como a SCA e o infarto agudo do miocárdio (IAM), ocorrem nos locais onde o endotélio é ativado, e a consequente resposta inflamatória inata ativa as células do núcleo da placa, tornando a estrutura fina e vulnerável (4,5). A expressiva atividade inflamatória de monócitos,

macrófagos, linfócitos T e outros mediadores inflamatórios encontram-se presentes na porção adjacente a ruptura da placa. Estudos realizados em cortes histológicos de placas ateroscleróticas em indivíduos que evoluíram a óbito por IAM evidenciaram a presença de macrófagos e linfócitos T, demonstrando a presença do mecanismo inflamatório e a consequente instabilização da placa aterosclerótica (33,34).

### **3.2 Importância das plaquetas na resposta inflamatória:**

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados, com estrutura discóide complexa, circulam na corrente sanguínea por 7 a 10 dias, e são originadas a partir dos megacariócitos na medula óssea. Possui dupla membrana, constituída de fosfolípido, colesterol, glicolípido, glicoproteínas, sítio de interação com o plasma e a parede vascular, e sistema tubular denso e canaliculado que permite a comunicação meio exterior (35). O conteúdo interno é composto por microtúbulos e microfilamentos que dão sustentação a forma discóide e despolimerizam quando ocorre a ativação plaquetária. O citoplasma possui três tipos de grânulos: (1) grânulos densos compostos por adenosina trifosfato e difosfato, guanosina difosfato, cálcio, serotonina e pirofosfato, (2) grânulos alfa compostos por fibrinogênio, fibromectina, fator de Von Willebrand (FvW), fator VIII, FP-IV e  $\beta$ -tromboglobulina, (3) grânulos lisossomais compostos por galactosidase, glucoronidase e hexosaminidase (36). A plaqueta ativada secreta através de seus grânulos fatores pró-colagulantes, reguladores fibrinolíticos, fatores de crescimento, quimiocinas e moléculas de adesão (9).

Em situação de rompimento da integridade vascular, as plaquetas que estão circulantes no local são ativadas, modificando sua forma celular e, interagindo com os componentes da matriz extracelular expostos na parede do vaso. A plaqueta possui diversos receptores de

adesão, sendo os principais o complexo de glicoproteínas Ib/IX/V que se adere ao FvW e a glicoproteína VI que interage com o colágeno, ligações responsáveis pelo desencadeamento da adesão plaquetária (37–41). Posteriormente, ocorre a transformação dos receptores integrina  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (glicoproteína IIb/IIIa e receptor do fibrinogênio) e  $\alpha_2\beta_1$ , os quais se ligam diretamente aos componentes na camada de células endoteliais. Conseqüentemente, as plaquetas aderidas formam uma superfície receptiva a adesão de plaquetas adicionais, através de pontes de fibrinogênio entre os receptores  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (39–41).

O processo de adesão plaquetária, além de tornar a plaqueta ativa, potencializa o processo inflamatório através da liberação de um arsenal de potentes substâncias inflamatórias e mitogênicas no local. Esse fenômeno modifica as propriedades quimiotáticas, adesivas e proteolíticas das células endoteliais (8,9). De modo, que alterações no fenótipo das células endoteliais promovem quimiotaxia, adesão e transmigração de monócitos no local da inflamação (10).

As plaquetas ativadas secretam e liberam proteínas de adesão (fibrinogênio, fibronectina, FvW, trombospondina, vitronectina, selectina P, glicoproteína IIb/IIIa), fatores de crescimento (fator de crescimento derivado da plaqueta, fator de transformação  $\beta$ , fator de crescimento epidermal, fator de crescimento básico de fibroblasto), quimiocinas (célula T, FP-IV), proteína de ativação de neutrófilo epitelial, citocinas (interleucina, CD40 ligante,  $\beta$ -tromboglobulina) e fatores de coagulação (fatores V e XI, inibidor do ativador do plasminogênio, plasminogênio, proteína S) (41). Os produtos da plaqueta ativada atuam de maneira conjunta em diferentes funções biológica como adesão, agregação, quimiotaxia, apoptose, proliferação celular, coagulação e proteólise. Processo que acelera o recrutamento de diferentes células e conseqüentemente potencializa a atividade inflamatória (10).

Efetuada o processo de adesão e agregação plaquetária à parede vascular, há formação de uma superfície adesiva para o recrutamento de leucócitos circulantes. A adesão dos

leucócitos ocorre por intermédio das selectinas P expressas na superfície das plaquetas que se ligam as glicoproteínas ligantes das P-seletinas-1 (PSGL-1) expressas na superfície dos leucócitos. Posteriormente, ocorre a ativação dos leucócitos por intermédio de citocinas e receptores de superfície (42,43). A firme adesão dos leucócitos à superfície das plaquetas ativadas é mediada pela ação das integrinas da família  $\beta_2$ . As integrinas também se ligam a ligantes endoteliais como as moléculas de adesão ICAM-1 e ICAM-2, proteínas da matriz extracelular associadas ao endotélio como o fibrinogênio e/ou glicosaminoglicanos (44–46). Finalmente, ocorre a migração do leucócito para o interior da parede do vaso.

### **3.3 Fator plaquetário 4:**

A plaqueta ativada desempenha importante participação no processo inflamatório vascular. Destaca-se a secreção da quimiocina CXCL4, mais conhecida como FP4, é a proteína mais abundante secretada pelos grânulos alfa da plaqueta ativada. Estruturalmente a proteína apresenta baixo peso molecular. Possui alta afinidade de ligação com as moléculas de glicosaminoglicano presentes no endotélio vascular (11).

Funcionalmente media processos diretos de quimiotaxia e induz a adesão e degranulação de neutrófilos, ativação dos monócitos e a diferenciação dos monócitos em macrófagos, estimulação de células natural *killer*, migração, proliferação e ativação de células T (11). Também, desempenha importante ação na cascata de reações proteolíticas que levam à coagulação, na qual exerce uma dupla função com propriedades pro e anticoagulantes, além de participar no processo de agregação e adesão plaquetária (11,12).

Estudos demonstram que a quimiocina CXCL4 promove a retenção de lipoproteínas, agravando as ações aterogênicas da hipercolesterolemia, através da retenção de LDL nas superfícies celulares pela inibição da degradação destas pelos receptores LDL.

Adicionalmente, o FP4 aumenta de maneira expressiva a esterificação e captação de LDLox pelo macrófagos (47–49).

Gleisser e colaboradores verificaram que macrófagos diferenciados pela quimiocina CXCL4, denominados macrófagos M4, apresentaram diminuição na capacidade fagocitária, menor expressão de receptores de varredura e aumento dos níveis de transporte de efluxo de colesterol, resultando em menor teor de LDL e menor tendência para a formação de células espumosas (15).

O estudo experimental realizado por Sachais e colaboradores realizou a retirada do gene FP4 que codifica para CXCL4 em camundongos ApoE<sup>-/-</sup>, onde encontraram redução na formação de lesão aterosclerótica, sugerindo um papel pro-aterogênico (50).

A presença de CXCL4/FP4 em placas aterosclerótica em carótidas humana indicou correlação com o tamanho da lesão e a presença de sintomas (51).

A verificação da concentração plasmática de PF4 em indivíduos com DAC e com coronárias normais (angiograficamente) apontou valores de PF4 significativamente aumentados nos indivíduos com DAC. Ao analisar as concentrações plasmáticas dentre as diferentes apresentações clínicas da DAC, respectivamente AE, AI e IAM, observou que não houve diferença significativa (18). Outro estudo avaliou a concentração plasmática de PF4 e outros marcadores em pacientes submetidos à angiografia, verificou que este marcador encontrava-se elevado em indivíduos com DAC e infarto prévio em comparação com indivíduos com DAC sem infarto prévio (52).

Evidências apontam a participação do FP4 em diversas células relevantes para o processo da aterosclerose, em diferentes estágios da doença, porém os mecanismos ainda não são totalmente esclarecidos (15,53).

### **3.4 Manifestações clínicas da doença arterial coronariana:**

A DAC é caracterizada por uma doença crônica com manifestações clínicas agudas. Basicamente é classificada em estável ou instável. A DAC estável caracteriza-se por evolução lenta, representada pela AE. Enquanto a DAC instável possui evolução rápida ou súbita para o aparecimento dos sintomas desencadeado aos mínimos esforços ou em repouso, representada pela SCA.

A deficiente irrigação sanguínea causada pelo estreitamento nas artérias coronárias resulta em redução do fluxo de oxigênio ofertado ao miocárdio. A discreta diminuição no aporte sanguíneo pode desencadear dor torácica e em outros segmentos corporais, originando a angina. Enquanto uma redução significativa na perfusão sanguínea pode desencadear um evento isquêmico maior, onde a interrupção do fluxo sanguíneo leva a uma isquemia irreversível do miocárdio, caracterizando o infarto. Os eventos coronarianos primários são constituídos por angina pectoris, IAM e morte súbita. Os eventos recorrentes são a angina pectoris, história de IAM, ICP e cirurgia de revascularização do miocárdio (54).

#### **3.4.1 Angina estável:**

A AE tem como característica principal dor ou desconforto em regiões corporais como tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. É desencadeada ou agravada por atividade física ou estresse emocional, e atenuada por repouso e uso de nitroglicerina e derivados (55). Tipicamente ocorre a repetição dos sintomas ao longo do tempo (meses ou anos), também existe a possibilidade de reversão completa dos sintomas. Este quadro clínico usualmente acomete pelo menos uma artéria epicárdica, onde a placa



aterosclerótica apresenta remodelamento positivo, capa fibrosa espessa e abundante células musculares lisas, garantindo a característica de estabilidade (56).

### **3.4.2 Síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST:**

A SCASSST subdivide-se em AI e IAMSSST. Frequentemente ocorre a instabilização da placa aterosclerótica, com ativação e agregação plaquetária, promovendo a formação de um trombo e consequente oclusão parcial do lúmen arterial. A vasoconstrição coronariana e a microembolização podem estar envolvidas nesse processo. A AI e o IAMSSST possuem apresentações clínicas e eletrocardiográficas semelhantes. O diferencial diagnóstico entre as duas condições é a elevação de marcadores de necrose miocárdica, sendo o mais precoce, porém pouco específico a mioglobina, seguido em ordem de precocidade de pico e em ordem de especificidade a creatinoquinase (CK-MB, CK-MB massa) e troponina T e I, presentes no IAMSSST, após algumas horas de início dos sintomas (57,58).

A placa aterosclerótica é caracterizada por constituir maior núcleo necrótico, escassas células musculares lisas e capa fibrosa fina. Predominantemente vulnerável, levando a exposição do fator tecidual, ativação plaquetária, facilitando a infiltração de linfócitos e macrófagos. Condição favorável à formação de trombose intra-coronária, levando a oclusão parcial da luz do vaso (33,59).

### **3.4.3 Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST:**

A SCA com supradesnível do segmento de ST decorre da ruptura e erosão da placa aterosclerótica, levando a oclusão total de uma artéria coronária epicárdica. Caracteriza-se por uma situação clínica de extrema gravidade e risco de morte. Diferente da SCASSST que

necessita da presença de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica para seu diagnóstico, a SCACSST fundamenta-se na identificação da elevação do segmento ST na análise do traçado eletrocardiográfico e nas características da dor torácica (60).

A SCACSST compreende o preenchimento de pelo menos dois dos três critérios descritos abaixo (35,36):

1. Dor torácica: Presente em 75-85% dos casos. Ocorre como sendo o primeiro episódio ou mudança no padrão de angina prévia. Caracterizada por ser anginosa com duração igual ou superior a 20 minutos, ocasionalmente irradiada para membros superiores e pescoço, alívio parcial com uso de nitrato, persistente ao repouso, podendo ser desencadeada por exercício ou estresse. Frequentemente outros sintomas estão associados como dispneia, sudorese, náusea, vômito e epigastralgia (60,61).
2. Alterações eletrocardiográficas: O eletrocardiograma pode apresentar elevação do segmento ST no ponto J em duas ou mais derivações contíguas,  $> 0,2\text{mV}$  em precordiais e  $> 0,1\text{mV}$  em periféricas, bloqueio de ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo, desenvolvimento de onda Q patológica (60,61).
3. Marcadores bioquímicos: Efetuada a lesão miocárdica as membranas celulares perdem sua integridade, de modo que as proteínas se difundem no interstício e então se dirigem aos tecidos linfáticos e capilares, assim originando os marcadores bioquímicos. Diversos fatores contribuem para a cinética dos marcadores como o compartimento intracelular das proteínas, o tamanho das moléculas, o fluxo regional linfático e sanguíneo, e a taxa de depuração do marcador. Os marcadores bioquímicos são úteis para confirmação diagnóstica, avaliação prognóstica e controle após reperfusão, e não devem ser empregados para direcionar a conduta terapêutica (60).

Troponina: As troponinas Te I são proteínas do complexo regulador miofibrilar do músculo, apresentam alta sensibilidade e especificidade para lesão miocárdica,

por isso representam o marcador de escolha para o diagnóstico de necrose miocárdica. Elevam-se entre 4 a 6 horas do início dos sintomas, atingem um pico em 12 horas e permanecem elevadas por tempo prolongado, de 3 a 10 dias (60,61).

CK: É uma enzima composta pela união de duas subunidades do tipo B e/ou M, em três combinações. A isoenzima MB é uma opção adequada, especialmente quando a dosagem da troponina estiver indisponível. Possui elevada sensibilidade e especificidade para identificação de lesão miocárdica. Eleva-se de 3 a 8 horas após o início dos sintomas, atinge um pico em 24 horas e normaliza em 72 a 96 horas. A CK total não é recomendada para diagnóstico, devido à ampla distribuição nos tecidos, tornando-a de baixa especificidade (60,61).

Mioglobina: É uma proteína constituinte das células musculares esqueléticas e cardíacas, considerada um marcador precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB em 2 a 5 horas. Apesar de não ser um marcador cardioespecífico apresenta a vantagem de ser precoce na detecção de infarto nas primeiras horas, eleva-se de 1-2 horas do início dos sintomas, atingindo o pico de 12 horas, e em geral normalizando em 24 horas (60,61).

### **3.5 Cineangiocoronariografia:**

A cineangiocoronariografia é caracterizada por um exame invasivo que consiste na visualização radiológica das artérias coronárias mediante a injeção de contraste e registro das imagens obtidas por filmes. Consiste uma modalidade diagnóstica, complementar, de detecção e quantificação de doenças cardíacas (62).

Possibilita avaliação precisa da gravidade e da extensão da DAC, através da quantificação objetiva, medindo o diâmetro intraluminal arterial com placa ateromatosa em

relação ao diâmetro de referência coronário, ou seja, medida do segmento isenta de aterosclerose. As lesões coronarianas são significativas quando há obstrução de uma ou mais artérias epicárdicas, com no mínimo 70% de estenose e/ou tronco de coronária esquerda com no mínimo 50%. O método também permite detectar uma minoria de pacientes com sintomas de AE sem obstruções (62).

### **3.6 Intervenção coronária percutânea:**

A ICP consiste na desobstrução mecânica da artéria coronária acometida por uma placa aterosclerótica com remodelamento negativo, através da dilatação realizada por um cateter balão com ou sem implante de *stent*, reestabelecendo o fluxo coronário anterógrado. Compreende-se como sucesso anatômico na ICP a obtenção do diâmetro de estenose mínimo < 30% na análise visual angiográfica e manutenção do fluxo distal, analisado pelo critério angiográfico *The thrombolysis in myocardial infarction trial* (TIMI) grau 3 (fluxo normal). Enquanto como sucesso clínico promove o alívio imediato dos sinais e sintomas de isquemia (63).

Esse procedimento potencializa a lesão vascular devido ao trauma mecânico no endotélio, a frequente dissecação da camada média e ocasionalmente a adventícia e, ao estiramento da artéria. O processo de reparo compreende diversas etapas, iniciando pela formação de uma camada composta de plaquetas e fibrina sobre o segmento lesado, as plaquetas ativadas estimulando as moléculas de adesão como as seletinas P, que interagem com proteínas receptoras na superfície dos leucócitos, ocasionando maior adesão e rolamento dos mesmos na superfície vascular. A firme adesão dos leucócitos é potencializada pela integrinas, as quais se ligam diretamente ao receptor plaquetário GPIb e indiretamente através do fibrinogênio ao receptor plaquetário GPIIb/IIIa, assim penetrando na parede vascular (14).

Posteriormente, inicia-se o remodelamento vascular, que envolve a degradação da matriz extracelular e a resíntese, ao mesmo tempo em que ocorre a diminuição de elementos celulares e aumento da produção de matriz extracelular (53).

### 3 JUSTIFICATIVA

O processo inflamatório e a consequente resposta imunológica são apontados como importantes componentes para a formação e a instabilização de placas ateroscleróticas. Há vários elementos que ainda necessitam de investigação para a compreensão do complexo mecanismo fisiopatológico que envolve a formação, instabilização e cicatrização das placas. Assim, denota-se a importância de aprofundar estudos envolvendo as plaquetas, que recentemente foram apontadas como fundamentais neste processo, bem como a sua quimiocina CXCL4/ FP4, já descrita na literatura como um quimioatrativo para células inflamatórias adentrarem o endotélio vascular, compreendendo parte do processo fisiopatológico da DAC. Porém, a sua atuação durante o seguimento clínico ainda é pouco esclarecida. Portanto, a relevância do presente estudo colabora para a melhor compreensão do comportamento e da função desta quimiocina, e consequentemente para avaliar seu potencial fator adjuvante como marcador de eventos cardiovasculares primários e prognóstico clínico.

## **5 HIPÓTESE**

Os níveis séricos de FP4 apresentam-se diferenciados conforme a apresentação clínica da DAC bem como sua evolução após o tratamento da lesão-alvo.

## OBJETIVOS

Objetivo geral:

Avaliar os níveis séricos do marcador inflamatório FP4 conforme a apresentação clínica da DAC, e sua evolução após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent*.

Objetivos específicos:

- Mensurar os níveis séricos de FP4 em pacientes com DAC nas diferentes apresentações clínicas.
- Avaliar o comportamento evolutivo do FP4 após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent*.
- Comparar os níveis séricos de FP4 antes e após sete dias do implante de *stent*.
- Avaliar os níveis séricos de FP4 conforme a anatomia da artéria tratada bem como o número de artérias tratadas.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. Mansur A de P, Favarato D, Mansur A de P, Favarato D. Trends in Mortality Rate from Cardiovascular Disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* julho de 2016;107(1):20–5.
3. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* setembro de 2012;32(9):2045–51.
4. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 21 de abril de 2005;352(16):1685–95.
5. Lundberg AM, Hansson GK. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clin Immunol.* janeiro de 2010;134(1):5–24.
6. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol.* junho de 2009;53(3):317–33.
7. Libby P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 20 de junho de 2005;111(25):3481–8.
8. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 15 de fevereiro de 2004;61(3):498–511.
9. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* dezembro de 2005;115(12):3378–84.
10. Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* novembro de 2011;106(5):827–38.
11. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* julho de 2009;23(4):177–89.
12. Vandercappellen J, Van Damme J, Struyf S. The role of the CXC chemokines platelet factor-4 (CXCL4/PF-4) and its variant (CXCL4L1/PF-4var) in inflammation, angiogenesis and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* fevereiro de 2011;22(1):1–18.
13. Kastritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation.* 7 de junho de 2005;111(22):2906–12.
14. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation.* 3 de maio de 2005;111(17):2257–73.

15. Gleissner CA. Macrophage Phenotype Modulation by CXCL4 in Atherosclerosis. *Front Physiol* [Internet]. 13 de janeiro de 2012 [citado 8 de fevereiro de 2017];3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257836/>
16. Erbel C, Wolf A, Lasitschka F, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, et al. Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability. *Int J Cardiol*. 2015;186:219–25.
17. Gleissner CA, Shaked I, Erbel C, Böckler D, Katus HA, Ley K. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages. *Circ Res*. 8 de janeiro de 2010;106(1):203–11.
18. Levine SP, Lindenfeld J, Ellis JB, Raymond NM, Krentz LS. Increased plasma concentrations of platelet factor 4 in coronary artery disease: a measure of in vivo platelet activation and secretion. *Circulation*. setembro de 1981;64(3):626–32.
19. Kutti J, Safai-Kutti S, Svärdsudd K, Swedberg K, Wadenvik H. Plasma levels of platelet factor 4 in patients admitted to a coronary care unit. *Scand J Haematol*. março de 1981;26(3):235–40.
20. Kutti J, Svärdsudd K, Sigvaldason A, Safai-Kutti S, Wadenvik H. Plasma platelet factor 4: a potentially useful predictor of ischaemic heart disease? *Folia Haematol Leipz Ger* 1928. 1983;110(6):868–73.
21. Mansur A de P, Lopes AIA, Favarato D, Avakian SD, César LAM, Ramires JAF. Epidemiologic transition in mortality rate from circulatory diseases in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. novembro de 2009;93(5):506–10.
22. Mansur A de P, Favarato D, Avakian SD, Ramires JAF. Trends in ischemic heart disease and stroke death ratios in brazilian women and men. *Clinics*. 2010;65(11):1143–7.
23. Guimarães RM, Andrade SSC de A, Machado EL, Bahia CA, Oliveira MM de, Jacques FVL. Regional differences in cardiovascular mortality transition in Brazil, 1980 to 2012. *Rev Panam Salud Pública*. fevereiro de 2015;37(2):83–9.
24. Início - DATASUS [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2017]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>
25. Costa FAA da, Clemente CET, Ueno FH, Motta AR. Cardiovascular Risk Factors in Critical Coronary Lesions: Myth or Reality? *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2016 [citado 15 de janeiro de 2017]; Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2359-4802.20160058>
26. Sathiyakumar V, Blumenthal RS, Nasir K, Martin SS. Addressing Knowledge Gaps in the 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: a Review of Recent Coronary Artery Calcium Literature. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. fevereiro de 2017 [citado 1º de fevereiro de 2017];19(2). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-017-0643-4>
27. Fruchart J-C. New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation*. 15 de junho de 2004;109(23\_suppl\_1):III-15-III-19.

28. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 29 de junho de 1973;180(4093):1332–9.
29. Dhadse P, Gattani D, Mishra R. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades? *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(3):148–54.
30. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 14 de janeiro de 1999;340(2):115–26.
31. Chen Z, Sakuma M, Zago AC, Zhang X, Shi C, Leng L, et al. Evidence for a role of macrophage migration inhibitory factor in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. abril de 2004;24(4):709–14.
32. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol*. dezembro de 2012;28(6):631–41.
33. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. julho de 2010;30(7):1282–92.
34. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 17 de maio de 2005;45(10):1585–93.
35. Alexandru N, Popov D, Georgescu A. Platelet dysfunction in vascular pathologies and how can it be treated. *Thromb Res*. fevereiro de 2012;129(2):116–26.
36. Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C, Camisasca D, et al. Platelets: still a therapeutical target. *J Bras Patol E Med Lab*. outubro de 2006;42(5):321–32.
37. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*. novembro de 2002;8(11):1227–34.
38. A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall in vivo. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 8 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515812>
39. Arya M, López JA, Romo GM, Cruz MA, Kasirer-Friede A, Shattil SJ, et al. Glycoprotein Ib-IX-mediated activation of integrin alpha(IIb)beta(3): effects of receptor clustering and von Willebrand factor adhesion. *J Thromb Haemost JTH*. junho de 2003;1(6):1150–7.
40. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood*. 15 de julho de 2003;102(2):449–61.
41. Li R, Emsley J. The Organizing Principle of Platelet Glycoprotein Ib-IX-V Complex. *J Thromb Haemost JTH*. abril de 2013;11(4):605–14.
42. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. *Blood*. 1º de julho de 1996;88(1):146–57.

43. Cerletti C, de Gaetano G, Lorenzet R. Platelet – Leukocyte Interactions: Multiple Links Between Inflammation, Blood Coagulation and Vascular Risk. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 13 de agosto de 2010 [citado 8 de fevereiro de 2017];2(3). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033146/>
44. Ehlers R, Ustinov V, Chen Z, Zhang X, Rao R, Luscinskas FW, et al. Targeting platelet-leukocyte interactions. *J Exp Med*. 6 de outubro de 2003;198(7):1077–88.
45. Zago AC, Simon DI, Wang Y, Sakuma M, Chen Z, Croce K, et al. The importance of the interaction between leukocyte integrin Mac-1 and platelet glycoprotein Ib-a for leukocyte recruitment by platelets and for the inflammatory response to vascular injury. *Arq Bras Cardiol*. janeiro de 2008;90(1):54–63.
46. Xu XR, Carrim N, Neves MAD, McKeown T, Stratton TW, Coelho RMP, et al. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb J*. 2016;14(1):29.
47. Platelet factor 4 enhances the binding of oxidized low-density lipoprotein to vascular wall cells. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 8 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466273>
48. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 29 de abril de 2011;145(3):341–55.
49. Sachais BS, Kuo A, Nassar T, Morgan J, Kariko K, Williams KJ, et al. Platelet factor 4 binds to low-density lipoprotein receptors and disrupts the endocytic machinery, resulting in retention of low-density lipoprotein on the cell surface. *Blood*. 15 de maio de 2002;99(10):3613–22.
50. Sachais BS, Turrentine T, Dawicki McKenna JM, Rux AH, Rader D, Kowalska MA. Elimination of platelet factor 4 (PF4) from platelets reduces atherosclerosis in C57Bl/6 and apoE<sup>-/-</sup> mice. *Thromb Haemost*. novembro de 2007;98(5):1108–13.
51. Pitsilos S, Hunt J, Mohler ER, Prabhakar AM, Poncz M, Dawicki J, et al. Platelet factor 4 localization in carotid atherosclerotic plaques: correlation with clinical parameters. *Thromb Haemost*. dezembro de 2003;90(6):1112–20.
52. Nichols AB, Owen J, Kaplan KL, Sciacca RR, Cannon PJ, Nossel HL. Fibrinopeptide A, platelet factor 4, and beta-thromboglobulin levels in coronary heart disease. *Blood*. setembro de 1982;60(3):650–4.
53. Gremmel T, Ay C, Riedl J, Kopp CW, Eichelberger B, Koppensteiner R, et al. Platelet-specific markers are associated with monocyte-platelet aggregate formation and thrombin generation potential in advanced atherosclerosis. *Thromb Haemost*. março de 2016;115(3):615–21.
54. Chen G, Hemmelgarn B, Alhaider S, Quan H, Campbell N, Rabi D. Meta-Analysis of Adverse Cardiovascular Outcomes Associated With Antecedent Hypertension After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. julho de 2009;104(1):141–7.

55. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* agosto de 2014;103(2 Suppl 2):1–56.
56. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med.* 16 de junho de 2005;352(24):2524–33.
57. Nicolau J, Timerman A, Marin-Neto J, Piegas L, Dornas C, Franci A, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) - Atualização 2013/2014. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014 [citado 6 de fevereiro de 2017];102(3). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.2014S001>
58. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 de janeiro de 2016;37(3):267–315.
59. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol.* 19 de fevereiro de 2003;41(4 Suppl S):15S–22S.
60. Avezum Junior Á, Feldman A, Carvalho AC de C, Sousa ACS, Mansur A de P, Bozza AEZ, et al. [V Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Acute Myocardial Infarction Treatment with ST Segment Elevation]. *Arq Bras Cardiol.* agosto de 2015;105(2 Suppl 1):1–105.
61. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 16 de outubro de 2012;60(16):1581–98.
62. Bashore TM, Balter S, Barac A, Byrne JG, Cavendish JJ, Chambers CE, et al. 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Expert Consensus Document on Cardiac Catheterization Laboratory Standards Update. *J Am Coll Cardiol.* 12 de junho de 2012;59(24):2221–305.
63. Gubolino LA, Lopes M, Pedra C a. C, Caramori PRA, Mangione JA, Silva SS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Qualidade Profissional e Institucional, Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (III Edição - 2013). *Arq Bras Cardiol.* dezembro de 2013;101(6):1–58.
64. Farb A, Kolodgie FD, Hwang J-Y, Burke AP, Tefera K, Weber DK, et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation.* 24 de agosto de 2004;110(8):940–7.

## ARTIGO ORIGINAL

# AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FATOR PLAQUETÁRIO 4 NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA APÓS INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA

**Introdução:** Na doença arterial coronariana (DAC), as plaquetas ativadas liberam a quimiocina CXCL4, denominada fator plaquetário 4 (FP4), que potencializa a resposta inflamatória da placa aterosclerótica. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos do marcador inflamatório FP4 conforme a apresentação clínica da DAC, assim como sua evolução após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent*.

**Métodos:** Os níveis séricos de FP4 foram avaliados em 79 indivíduos classificados em cinco grupos: controle (G I); lesão obstrutiva leve a moderada, > 20% e < 50% (G II); angina estável (AE) e lesão obstrutiva  $\geq$  50% (G III); síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (SCASSST) (G IV); e síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST (SCACSST) (G V). Os grupos I e II foram submetidos a uma única coleta de sangue, enquanto os grupos III, IV e V foram submetidos a uma coleta de sangue antes da intervenção coronária percutânea (ICP) seguida de coletas seriadas em 6, 18, 48 horas e 7 dias após o implante de *stent*. Os grupos também foram avaliados conforme o número e localização de vasos tratados.

**Resultados:** A análise comparativa dos níveis séricos de FP4 na coleta basal evidenciou que o G I possui menores níveis séricos em relação aos demais grupos ( $p < 0,001$ ). Dentre os grupos com DAC, o G III possui menor concentração de FP4 em relação aos demais grupos

( $p < 0,001$ ) e o G IV apresentou maiores níveis séricos em relação ao G V ( $p < 0,001$ ). A evolução dos níveis séricos de FP4 após a ICP foi significativamente decrescente nos grupos III e IV no período de sete dias ( $p < 0,001$ ), entretanto se manteve elevado e sustentado no G V ( $p = 0,09$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos níveis séricos de FP4 entre os indivíduos com obstrução coronariana  $< 50\%$  e  $\geq 50\%$  ( $p = 0,808$ ). Em relação ao número e localização de vasos tratados, o G IV foi o único grupo que apresentou níveis séricos de FP4 mais elevados nos indivíduos com comprometimento biarterial ( $p = 0,046$ ), e não houve diferença estatisticamente significativa conforme a localização do vaso tratado.

**Conclusão:** Os níveis séricos de FP4 encontram-se progressivamente mais elevados conforme a gravidade da DAC, com tendência de normalização após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent* nos indivíduos com AE e SCASSST, e se mantêm elevados e sustentados nos indivíduos com SCACSST durante o período de sete dias.

**Descritores:** Doença da artéria coronariana, Aterosclerose, Fator plaquetário 4, Intervenção coronária percutânea.

**Descriptors:** Coronary artery disease, Atherosclerosis, Platelet factor 4, Percutaneous coronary intervention.

**Autores:** Fernanda Jacques, Juliane Rossato, Jacqueline Wachleski, Bruno Matte, Ana Krepsky, Alexandre Zago.

**Instituição:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

**Correspondência:** Alexandre Zago. Laboratório de Hemodinâmica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90003-035, Porto Alegre, RS, Brasil. Email: aczago@hcpa.edu.br

## INTRODUÇÃO

A DAC constitui uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundial (1,2). Caracteriza-se por caráter crônico com manifestações clínicas agudas. Está diretamente relacionada ao grau de obstrução do fluxo sanguíneo, causado por placa aterosclerótica, ao ponto máximo de ruptura da placa e obstrução total do fluxo sanguíneo (3).

Atualmente o conceito da aterosclerose vem sendo ampliado, deixando de ser limitado apenas à deposição de lipídios na parede arterial associada a uma desordem metabólica (4,5). Os avanços científicos tem revelado a aterosclerose como sendo um processo multifatorial complexo, onde o mecanismo inflamatório e a disfunção endotelial são reconhecidos como fundamentais no processo aterogênico (6). A atividade inflamatória crônica pode ocasionar a instabilidade da placa aterosclerótica e, conseqüentemente determinar manifestações clínicas como a síndrome coronariana aguda (6,7).

Em associação à instabilidade da placa aterosclerótica ocorre a adesão das plaquetas sobre as células endoteliais ativadas, liberando um arsenal de potentes substâncias inflamatórias e mitogênicas (8). As plaquetas ativadas liberam e induzem a secreção de quimiocinas, promovendo maior adesão e agregação plaquetária, bem como o recrutamento de monócitos no endotélio inflamado, através das moléculas de adesão (9). A liberação da quimiocina CXCL4, denominada FP4, também promove adesão plaquetária ao endotélio (10), ativação dos monócitos e a diferenciação em macrófagos (11,12), prevenção da apoptose dos monócitos (13), indução na diferenciação do macrófago com fenótipo específico denominado M4 (14,15), assim potencializando a resposta inflamatória (16). Recentemente foi identificado que a presença de M4, nas artérias coronárias humanas, está associada às características de instabilidade da placa aterosclerótica (17,18).



A relevância clínica do FP4 é respaldada por estudos cujos resultados demonstram que níveis elevados estão associados à atividade pró-aterogênica (15,17), presentes em placa aterosclerótica humana (19) e em maior gravidade da apresentação clínica da DAC (20–22). O presente estudo tem como objetivo avaliar os níveis séricos do marcador inflamatório FP4 conforme a apresentação clínica da DAC, e sua evolução após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent*.

## **MÉTODOS**

### ***Delineamento e população***

O delineamento da pesquisa é caracterizado por um estudo longitudinal. Em que foram incluídos 79 indivíduos, com idade mínima de 18 anos, divididos em cinco grupos, sendo um grupo de indivíduos hígidos considerados como controle, enquanto os demais grupos foram classificados conforme as características clínicas e/ou angiográficas das apresentações clínicas da DAC, durante o período de dez meses. O local de realização foi o Laboratório de Hemodinâmica e a Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os participantes concordaram e assinaram o termo de consentimento.

### ***Crítérios de inclusão***

Os critérios de inclusão foram aplicáveis para cada grupo em estudo, os quais são:

- G I: indivíduos com idade entre 18 e 35 anos, sem história ou fatores de risco para DAC (hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidade, história familiar e tabagismo).
- G II: indivíduos com dor precordial e/ou teste não-invasivo sugestivo de isquemia miocárdica com lesão leve a moderada em pelo menos uma artéria coronária (obstrução >20% e < 50%).
- G III: indivíduos AE e lesão  $\geq 50\%$  em uma ou mais artérias coronárias;
- G IV: indivíduos com SCASSST [angina instável (AI) e IAM sem supradesnível do segmento ST (IAMSSSST)] e lesão  $\geq 50\%$  em uma ou mais artérias coronárias;
- G V: indivíduos com SCACSSTT [IAM com supradesnível do segmento ST (IAMCSST)], nas primeiras 12 horas de início dos sintomas.

### ***Critérios de exclusão***

Foram excluídos do estudo indivíduos com indicação de uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e fibrinolíticos, história de cirurgia de revascularização do miocárdio; lesão em tronco de coronária esquerda ou óstio de coronária direita; ICP estadiada; IAM ou acidente vascular encefálico nos últimos seis meses; distúrbios de coagulação; uso de anticoagulantes orais; doenças inflamatórias, oncológicas ou autoimunes.

### ***Protocolo***

Os indivíduos do G I foram submetidos à aplicação de um instrumento de dados e uma análise do perfil lipídico e glicêmico, para assegurar a ausência de fatores de risco para DAC, através de uma única coleta sanguínea. Os demais grupos, além da aplicação do instrumento de dados para classificação das apresentações clínicas da DAC, foram submetidos ao cateterismo cardíaco, onde realizaram previamente ao procedimento uma coleta sanguínea. Os indivíduos com lesão obstrutiva  $\geq 50\%$  prosseguiram para ICP com implante de *stent*. Estes

foram submetidos às coletas sanguíneas seriadas em 6, 18, 48 horas e 7 dias após a lesão-alvo tratada.

Os pacientes submetidos a ICP foram pré-tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) 300 a 500 mg, dose de ataque de 600 mg de clopidogrel e heparina não fracionada por via endovenosa na dose de 70 a 100 UI/kg. A realização de trombectomia aspirativa e as estratégias de intervenção percutânea (pré-dilatação, implante de *stent* direto e pós-dilatação) ocorreram de acordo com a opção do operador. O uso de heparina foi cessado após término do procedimento, e a dupla terapia antiplaquetária teve recomendação após o evento.

### ***Critérios diagnósticos***

A aplicabilidade dos critérios diagnósticos para a classificação da apresentação clínica da DAC foi assegurada por um médico cardiologista. Enquanto as análises angiográficas foram realizadas por dois médicos hemodinamicistas.

Os fatores de risco foram definidos como idade, sexo, índice de massa corporal (sobrepeso  $\geq 25$  e  $< 30$ , obesidade  $> 30$ ) (23), hipertensão arterial (pressão arterial sistólica  $> 130$  mmHg e/ou diastólica  $>$  que 85 mmHg ou terapia anti-hipertensiva) (24), dislipidemia (colesterol total  $> 200$  mg/dL ou terapia com estatina) (25), diabetes (glicemia em jejum  $> 100$  mg/dL ou terapia com hipoglicemiantes ou insulina) (26), tabagismo atual ou anterior e história familiar de DAC.

A AE foi definida como dor retroesternal de curta duração (minutos), desencadeada por esforço físico ou estresse emocional, e com alívio em repouso e/ou administração de nitroglicerina e derivados (27).

A SCASSST foi definida como dor retroesternal com duração maior que dez minutos, desencadeada em repouso. Eletrocardiograma em repouso com evidência de alterações

sugestivas de isquemia miocárdica, como infradesnível do segmento ST e/ou inversão de ondas T. O diagnóstico diferencial entre AI e IAMSSST foi baseado na presença de elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica (28,29).

A SCACSST foi definida como dor retroesternal prolongada, intensa e com duração maior que 20 minutos, podendo estar associada a sintomas como dispnéia, náuseas e vômitos. Eletrocardiograma em repouso com evidência de supradesnível do segmento ST >1,0mm em derivações contíguas no plano frontal ou >2,0mm em derivações precordiais. Elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica (30,31).

### ***Análise laboratorial***

As amostras sanguíneas (4,5ml) foram destinadas aos tubos com citrato, e centrifugadas a 2500 x g por dez minutos para obtenção do plasma, sendo este aliquoteado e armazenado em freezer a -20°C. A mensuração dos níveis séricos de FP4 foi obtida por teste imunoenzimático, em duplicata, através do kit comercial ELISA (Zymutest PF4 Aniara®). A leitura dos resultados foi realizada por espectrofotometria à 450nm (Anthos Zenyth 200).

### ***Análise estatística***

O tamanho da casuística foi calculado com base em resultados de estudos que avaliaram o FP4 e sua relação com a DAC (20–22) através do programa G\*Power (versão 3,1). Este cálculo teve como critério um nível de significância de 5% e um poder estatístico de 80% para que fosse possível detectar diferenças de 1,0 µg/mL de FP4 entre os grupos, sendo estimados doze participantes para cada grupo em estudo.

Os dados foram analisados através do programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS, versão 20.0), sendo considerado o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição dos dados. As variáveis categorias como frequências relativas e percentuais.

Os testes de Mann Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para a comparação entre os níveis séricos de FP4 e os fatores de risco para DAC. O teste de Mann Whitney foi aplicado para as comparações dos níveis séricos de FP4 entre as lesões obstrutivas  $< 50\%$  e  $\geq 50\%$ , o número de vasos acometidos e a artéria coronária tratada.

As comparações dos níveis séricos de FP4 entre os grupos e a evolução do marcador dentro do tempo observado, foram analisadas utilizando o modelo de Equações de Estimções Generalizadas. Foram realizadas análises fixando os grupos e o tempo de cada coleta sanguínea. O sistema de letras foi utilizado para representação das comparações múltiplas. Letras minúsculas mostram que as médias de FP4 em cada grupo diferem dentro de um determinado tempo. Letras maiúsculas mostram a evolução de um determinado grupo conforme o passar do tempo.

## **RESULTADOS**

No total, foram analisados 79 indivíduos, divididos em cinco grupos, sendo o G I o controle e os demais grupos categorizados conforme apresentação clínica da DAC. As características dos grupos encontram-se na tabela 1. A média de idade dos participantes do grupo controle foi de aproximadamente  $27,6 \pm 4,9$  anos, enquanto os grupos com DAC foi de  $58,7 \pm 9,7$  a  $62 \pm 8,3$  anos. No grupo controle a maioria foi do sexo feminino, enquanto para os grupos com DAC a maioria foi do sexo masculino.

As comparações entre os grupos com DAC e os fatores de risco: idade ( $p=0,603$ ); IMC ( $p=0,93$ ); HAS ( $p=0,104$ ); dislipidemia ( $p=0,658$ ); diabetes ( $p=0,06$ ); tabagismo ( $p=0,78$ ); história familiar ( $p=0,564$ ) não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Ao analisar história prévia de IAM e ICP, apenas o G IV apresentou IAM prévio (11,8%;  $p=0,283$ ), enquanto os grupos G III, IV e V apresentaram ICP prévia (26,7%; 17,6%; 18,8%, respectivamente) sem diferença significativa ( $p=0,272$ ) (tabela 1). Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os fatores de risco e os níveis séricos de FP4 de cada grupo com DAC (tabela 2).

Em relação ao uso de medicações nos grupos com DAC não houve diferença entre os grupos para Ácido Acetilsalicílico (AAS;  $p=0,113$ ), clopidogrel ( $p=0,093$ ), bloqueadores de cálcio ( $p=0,098$ ), Antagonista do Receptor da Angiotensina (ARA;  $p=0,721$ ), Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA;  $p=0,824$ ), diuréticos ( $p=0,384$ ) e betabloqueadores ( $p=0,765$ ). O G IV apresentou maior uso de estatina ( $p=0,021$ ) e nitrato ( $p=0,039$ ) em comparação com os demais grupos (tabela 3).

Em relação à visualização angiográfica a maioria dos indivíduos do G II apresentou lesão obstrutiva  $> 20\%$  e  $< 50\%$  em apenas um vaso (66,7%). Nos grupos III, IV e V também prevaleceu lesão obstrutiva  $\geq 50\%$  em apenas um vaso (60%; 76,5%; 87,5%, respectivamente). Nos grupos submetidos à ICP foram implantados no total 60 *stents*, sendo a artéria coronária descendente anterior esquerda a mais tratada nos três grupos (G III 47,6%; G IV 53,4%; G V 55,5%), seguida da coronária direita (G III 33,3%; G IV 33,3%; G V 38,8%) e coronária circunflexa (G III 19,0%; G IV 14,3%; G V 5,5%) (Tabela 4).

A representação das dosagens séricas de FP4 por grupo, em cada tempo de coleta, encontra-se na tabela 5 e sua evolução, ao longo do tempo de cada grupo, está representada por linhas no gráfico da figura 2.

A análise comparativa entre os cinco grupos na primeira coleta sanguínea permitiu observar que o grupo G I possui menores concentrações de FP4 em relação aos grupos com DAC ( $p < 0,001$ ). Dentre os grupos com DAC, o G III possui menores concentrações de FP4 em relação aos demais grupos ( $p < 0,001$ ). O G IV apesar de representar maior elevação de FP4 não apresentou diferença significativa em comparação ao G II ( $p = 0,085$ ), porém teve maiores níveis séricos em comparação ao G V ( $p < 0,001$ ). Os grupos II e V não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre si ( $p = 0,092$ ) (tabela 5 e figura 1).

Seis horas após o implante de *stent*, o G III apresentou menores níveis séricos de FP4 em relação aos grupos IV e V ( $p < 0,001$ ). Os grupos IV e V não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre si ( $p = 0,330$ ) (tabela 5 e figura 2).

Em dezoito horas, o G III apresentou níveis séricos de FP4 próximos aos níveis séricos do grupo controle ( $p = 0,06$ ). Os grupos II, IV e V foram estatisticamente diferentes entre si ( $p < 0,001$ ) (tabela 5 e figura 2).

Em quarenta e oito horas, o G III apresentou níveis séricos de FP4 semelhantes aos níveis séricos do grupo controle ( $p = 1,0$ ) e do G IV ( $p = 0,12$ ). Porém, o G IV teve maiores níveis séricos em relação aos do grupo controle ( $p = 0,003$ ). O G V apresentou maiores dosagens séricas em comparação aos demais grupos ( $p < 0,001$ ) (tabela 5 e figura 2).

Sete dias após a ICP, o G III novamente apresentou níveis séricos de FP4 semelhantes aos níveis séricos do grupo controle ( $p = 1,0$ ). O G V apresentou maiores concentrações de FP4 ( $p < 0,001$ ), seguido do G IV ( $p < 0,001$ ) (tabela 5 e figura 2).

O comportamento evolutivo dos níveis séricos de FP4, considerando a comparação entre a coleta basal e o sétimo dia nos grupos submetidos a ICP, foi significativamente decrescente nos grupos G III e IV ( $p < 0,001$ ). Enquanto que, o comportamento dos níveis séricos do G V apresentou-se elevado e inalterado durante o período observado ( $p = 0,09$ ) (tabela 5 e figura 2).

As análises respectivas à dinâmica dos níveis séricos de FP4 ao longo do tempo pós-implante de *stent* demonstraram que no G III os níveis séricos basais encontravam-se elevados ( $p < 0,05$ ), decaindo em 6 horas ( $p < 0,038$ ), permanecendo sem redução significativa em até 48 horas ( $p = 1,0$ ;  $p = 0,28$ ), e em sete dias reduzindo significativamente ( $p < 0,001$ ). O G IV apresentou redução significativa dos níveis séricos de FP4 desde o tempo zero até 48 horas ( $p < 0,001$ ), permanecendo sem alteração significativa entre 48 horas e sete dias ( $p = 1,0$ ). Diferentemente do G V, onde os níveis séricos de FP4 se mantiveram inalterados ao longo do tempo ( $p = 0,09$ ) (tabela 5 e figura 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa na análise comparativa dos níveis séricos de FP4 entre os indivíduos apresentando lesões coronárias com obstrução  $< 50\%$  (G II) e  $\geq 50\%$  com artérias pérvias (G III e IV) ( $p = 0,808$ ) (figura 3).

Em relação ao número de vasos acometidos por grupo, o G IV apresentou níveis séricos de FP4 mais elevados nos indivíduos que apresentaram duas lesões obstrutivas em comparação aos uniarteriais ( $p = 0,046$ ). Nos grupos III e V o número de vasos acometidos não influenciou nos níveis séricos de FP4 ( $p = 0,808$ ;  $p = 0,704$ ) (figura 4). Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos de FP4 em relação à artéria coronária tratada por grupo (figura 5).

## **DISCUSSÃO**

A abordagem do estudo sobre os níveis séricos de FP4, em todas as apresentações clínicas da DAC, bem como o acompanhamento da evolução deste marcador inflamatório após a submissão da ICP durante sete dias, são precursores na literatura. A metodologia empregada ousou avaliar o potencial do FP4 como marcador de gravidade para a DAC, assim



como para a estabilização da placa aterosclerótica pós-implante de *stent* em curto prazo. Os principais achados do presente estudo demonstram que os níveis séricos de FP4 encontram-se mais elevados nos indivíduos com DAC em comparação com indivíduos hígidos, e progressivamente mais elevados conforme a gravidade da DAC. Os níveis séricos de FP4 tendem a normalização após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent*, nos indivíduos com AE e SCASSST, porém se mantêm elevados e sustentados nos indivíduos com SCASSST durante o período de sete dias.

Os níveis séricos de FP4 encontram-se significativamente mais elevados nos indivíduos com DAC em comparação com indivíduos hígidos, este achado também foi encontrado na linha de base de outros estudos (20,21,32,33). Dentre os grupos com DAC foi identificada diferença estatisticamente significativa do marcador inflamatório de acordo com a gravidade da apresentação clínica, onde os pacientes com SCA, ou seja, com e sem supradesnível do segmento ST, evidenciaram níveis mais elevados de FP4 em relação aos pacientes com AE. Este achado difere dos resultados encontrados por Levine e colaboradores, onde não encontraram diferença estatisticamente significativa entre as apresentações de AE, AI e IAM (20).

Entretanto, um estudo realizado com 63 indivíduos admitidos na unidade de cuidados coronarianos divididos em três grupos - IAM, evidência de doença isquêmica sem IAM prévio e outras cardiopatias de etiologia não isquêmica, além de um grupo controle com indivíduos saudáveis - evidenciou que o grupo controle possui menores concentrações de FP4, em relação aos demais grupos, e que o grupo IAM apresentou maiores concentrações de FP4, em comparação com o grupo doença isquêmica sem IAM prévio (21).

Outro estudo também encontrou associação dos níveis séricos de FP4 com a gravidade da DAC, através da avaliação de indivíduos com IAM e doença cardíaca isquêmica, com objetivo de avaliar o valor prognóstico e o risco de morte futura através da dosagem do FP4.

A análise de comparação entre os sobreviventes e os pacientes que evoluíram a óbito resultou em maiores valores de FP4 naqueles que morreram tanto por IAM, quanto por cardiopatia isquêmica, e entre as duas causas de morte o FP4 foi mais elevado no grupo IAM (22).

Portanto, existem resultados conflitantes na literatura, ou seja, estudos mostrando associação entre FP4 e DAC (20–22), enquanto outros estudos não encontraram esta associação (34–36). Recente publicação utilizou a angiotomografia computadorizada em 217 pacientes para avaliar os níveis sérios de FP4 e relacionar com as características da placa aterosclerótica, constatou que os níveis plasmáticos de FP4 não diferiram entre pacientes com e sem DAC. Também, não houve associação entre os níveis de FP4 e volume da placa, escore de cálcio e remodelamento vascular. O estudo atribuiu que o FP4 pode estar presente e ativo dentro do microambiente da placa aterosclerótica, e o aumento local pode não necessariamente se traduzir em níveis sistemicamente elevados, sendo insuficiente para detectar desenvolvimento e progressão de placa aterosclerótica (36). No entanto, esses resultados diferem dos nossos, nos quais encontramos níveis séricos de FP4 mais elevados nos indivíduos com DAC em comparação com indivíduos hígidos, assim como na comparação entre AE e SCA. Esse último achado sugere a repercussão do microambiente da placa aterosclerótica nos níveis sistêmicos de FP4, visto que indivíduos com AE e SCA apresentam placas ateroscleróticas com características distintas, onde a vulnerabilidade da placa nos indivíduos com SCA parece promover aumento sistêmico expressivo do FP4.

Em nosso estudo, a comparação dos níveis séricos de FP4 entre os grupos com SCA, ou seja, com e sem supradesnível do segmento ST, mostrou níveis séricos significativamente mais elevados nos indivíduos com manifestação clínica de SCASSST, em relação àqueles com SCACSST. Este achado foi surpreendente, pois esperávamos níveis de FP4 mais elevados no grupo SCACSST, ou mesmo ausência de diferença significativa entre os grupos

SCACSST e SCASSST. Não há relato semelhante nos outros estudos disponíveis na literatura.

O comportamento evolutivo dos níveis séricos de FP4 após o implante de *stent* nos indivíduos com lesão obstrutiva  $\geq 50\%$  evidenciou uma queda estatisticamente significativa ao longo do tempo nas apresentações clínicas AE e SCASSST. Também, foi observado que a magnitude da redução deste marcador em sete dias no grupo AE promoveu uma aproximação de seus níveis séricos aos do grupo controle. Este achado possivelmente pode estar relacionado ao processo inflamatório de reparo tecidual, onde a presença de mecanismos de regeneração e cicatrização necessários para o restabelecimento do tecido lesado pode ter influenciado na redução deste marcador (37). Portanto, este marcador inflamatório pode ter um potencial de sinalizar a estabilização da placa aterosclerótica após o implante de *stent* nos indivíduos com AE e SCASSST.

Em relação aos pacientes com SCACSST, não houve alteração significativa dos níveis séricos de PF4 ao longo de sete dias após o implante de *stent*, o que sugere um estímulo mais prolongado e sustentado na produção de FP4 nesses indivíduos. Este achado é corroborado por um recente estudo que avaliou a resposta do clopidogrel sobre a dinâmica das concentrações de  $\beta$ -tromboglobina e FP4 em 36 indivíduos com IAM submetidos a ICP e dupla antiagregação plaquetária, onde foram realizadas coletas sanguíneas seriadas no momento da admissão, terceiro e décimo dia após a ICP, e não foi encontrada redução significativa dos níveis séricos de FP4 ao longo do tempo observado (38).

O comportamento do FP4 sem o implante de *stent* foi descrito em outros estudos de curta duração. O estudo de Levine e colaboradores investigou o FP4 durante quatro dias em 44 indivíduos divididos em três grupos: AE, AI e IAM, onde concluiu que em nenhum momento no tempo houve diferença significativa entre os valores de FP4 nos pacientes com IAM e AI (20). Outro estudo que avaliou o FP4 através do método de radioimunoensaio em

oito pacientes com IAM encontrou concentrações elevadas deste marcador no momento do infarto e a permanência elevada de seus níveis séricos durante uma semana (39).

Nosso estudo, surpreendentemente identificou níveis séricos elevados de FP4 nos indivíduos com lesão obstrutiva leve a moderada (G II). Por conseguinte, para compreender melhor este achado realizamos uma subanálise, comparando os níveis séricos de FP4 conforme o grau de obstrução das lesões coronárias, ou seja, indivíduos com obstrução coronária  $< 50\%$  (G II) e  $\geq 50\%$  com artérias pérvias (G III e IV), que evidenciou ausência de diferença estatisticamente significativa. Este achado sugere que os níveis séricos de FP4 podem estar associados com a apresenta o clínica da DAC, independentemente do grau de obstru o da artéria coronária, visto que o FP4 parece estar relacionado aos constituintes do microambiente da placa aterosclerótica e não com o grau de obstru o arterial e suas repercussões fisiológicas. Nesta subanálise, desconsideramos os indivíduos com SCACSSST (G V), pois intuímos analisar a influência do grau de obstru o da luz do vaso em vigência de fluxo coronariano distal.

Em rela o ao número de vasos acometidos, nosso estudo identificou diferença estatisticamente significativa somente no grupo de indivíduos com SCASSST. Neste grupo, os níveis séricos de FP4 foram maiores nos indivíduos que apresentavam comprometimento de duas artérias coronárias em compara o aos uniarteriais. Este achado pode sugerir que concentra es mais elevadas de FP4 podem estar relacionadas ao número de lesões obstrutivas com características de vulnerabilidade, onde possivelmente ocorre maior processo inflamatório e, conseqüentemente, maior eleva o dos níveis séricos de FP4 (16). Quanto   localiza o anat mica da placa aterosclerótica não houve diferença dos níveis séricos de FP4 em rela o   artéria tratada nos indivíduos estudados.

Importante ressaltar que o FP4 sofre aumento da concentra o plasmática em contato com a heparina (40). Em nosso estudo intencionamos minimizar o efeito desta a o mediante

a realização da primeira coleta sanguínea, antes da administração de heparina na ICP e a segunda coleta, após seis horas, em que a heparina circulante já teria sido metabolizada. Também, consideramos o uso da dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel, onde estudos previamente realizados demonstraram que estes fármacos antiagregantes plaquetários não são capazes de afetar os níveis séricos de FP4 (39, 42).

Atualmente, há uma escassez de estudos na literatura avaliando o comportamento dos níveis séricos de FP4 após o tratamento da lesão coronariana obstrutiva com implante de *stent*. Nosso estudo almejou a prospecção do potencial deste marcador inflamatório na estratificação da gravidade da DAC, obtendo achados precursores. Também, avaliou o comportamento evolutivo do FP4 após o tratamento da lesão obstrutiva com implante de *stent*, em que evidenciou uma tendência de normalização de seus níveis séricos com a estabilização da placa aterosclerótica em até sete dias nos indivíduos com AE e SCASSST, assim como níveis séricos elevados e sustentados nos indivíduos com SCACSST. Esses resultados devem ser validados por estudos subsequentes, com maior número de indivíduos e tempo de acompanhamento mais prolongado.

## **CONCLUSÃO**

Os níveis séricos de FP4 encontram-se progressivamente mais elevados conforme a gravidade da DAC, com tendência à normalização após o tratamento da lesão-alvo com implante de *stent* nos indivíduos com AE e SCASSST, e se mantêm elevados e sustentados nos indivíduos com SCACSST durante o período de sete dias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. Mansur A de P, Favarato D, Mansur A de P, Favarato D. Trends in Mortality Rate from Cardiovascular Disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* julho de 2016;107(1):20–5.
3. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* setembro de 2012;32(9):2045–51.
4. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 21 de abril de 2005;352(16):1685–95.
5. Lundberg AM, Hansson GK. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clin Immunol.* janeiro de 2010;134(1):5–24.
6. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol.* junho de 2009;53(3):317–33.
7. Libby P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 20 de junho de 2005;111(25):3481–8.
8. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* dezembro de 2005;115(12):3378–84.
9. Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* novembro de 2011;106(5):827–38.
10. von Hundelshausen P, Koenen RR, Sack M, Mause SF, Adriaens W, Proudfoot AEI, et al. Heterophilic interactions of platelet factor 4 and RANTES promote monocyte arrest on endothelium. *Blood.* 1º de fevereiro de 2005;105(3):924–30.
11. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* julho de 2009;23(4):177–89.
12. Vandercappellen J, Van Damme J, Struyf S. The role of the CXC chemokines platelet factor-4 (CXCL4/PF-4) and its variant (CXCL4L1/PF-4var) in inflammation, angiogenesis and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* fevereiro de 2011;22(1):1–18.
13. Scheuerer B, Ernst M, Dürrbaum-Landmann I, Fleischer J, Grage-Griebenow E, Brandt E, et al. The CXC-chemokine platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. *Blood.* 15 de fevereiro de 2000;95(4):1158–66.
14. Gleissner CA, Shaked I, Little KM, Ley K. CXC chemokine ligand 4 induces a unique transcriptome in monocyte-derived macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1º de maio de 2010;184(9):4810–8.

15. Gleissner CA. Macrophage Phenotype Modulation by CXCL4 in Atherosclerosis. *Front Physiol* [Internet]. 13 de janeiro de 2012 [citado 8 de fevereiro de 2017];3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257836/>
16. Aidoudi S, Bikfalvi A. Interaction of PF4 (CXCL4) with the vasculature: a role in atherosclerosis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* novembro de 2010;104(5):941–8.
17. Erbel C, Wolf A, Lasitschka F, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, et al. Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability. *Int J Cardiol.* 2015;186:219–25.
18. Erbel C, Tyka M, Helmes CM, Akhavanpoor M, Rupp G, Domschke G, et al. CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7+S100A8+ in vitro and in vivo. *Innate Immun.* abril de 2015;21(3):255–65.
19. Gleissner CA, Shaked I, Erbel C, Böckler D, Katus HA, Ley K. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages. *Circ Res.* 8 de janeiro de 2010;106(1):203–11.
20. Levine SP, Lindenfeld J, Ellis JB, Raymond NM, Krentz LS. Increased plasma concentrations of platelet factor 4 in coronary artery disease: a measure of in vivo platelet activation and secretion. *Circulation.* setembro de 1981;64(3):626–32.
21. Kutti J, Safai-Kutti S, Svärdsudd K, Swedberg K, Wadenvik H. Plasma levels of platelet factor 4 in patients admitted to a coronary care unit. *Scand J Haematol.* março de 1981;26(3):235–40.
22. Kutti J, Svärdsudd K, Sigvaldason A, Safai-Kutti S, Wadenvik H. Plasma platelet factor 4: a potentially useful predictor of ischaemic heart disease? *Folia Haematol Leipz Ger* 1928. 1983;110(6):868–73.
23. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* dezembro de 2013;101(6):1–63.
24. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):I–III.
25. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):01-22.
26. Novas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. [citado 27 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/novas-diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-diabetes>
27. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* agosto de 2014;103(2 Suppl 2):1–56.
28. Nicolau J, Timerman A, Marin-Neto J, Piegas L, Dornas C, Franci A, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) - Atualização 2013/2014. *Arq Bras*

- Cardiol [Internet]. 2014 [citado 6 de fevereiro de 2017];102(3). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.2014S001>
29. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 de janeiro de 2016;37(3):267–315.
  30. Avezum Junior Á, Feldman A, Carvalho AC de C, Sousa ACS, Mansur A de P, Bozza AEZ, et al. [V Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Acute Myocardial Infarction Treatment with ST Segment Elevation]. *Arq Bras Cardiol*. agosto de 2015;105(2 Suppl 1):1–105.
  31. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 16 de outubro de 2012;60(16):1581–98.
  32. Sadayasu T, Nakashima Y, Yashiro A, Kawashima T, Kuroiwa A. Heparin-releasable platelet factor 4 in patients with coronary artery disease. *Clin Cardiol*. setembro de 1991;14(9):725–9.
  33. Placanica G, Migliau G, Nasso G, Rosso R, Tallarico D, Migliau G. Short-term effect of exercise on platelet factor 4 in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Cardiol Rome Italy*. novembro de 1999;44(11):993–6.
  34. De Caterina R, Gazzetti P, Mazzone A, Marzilli M, L'Abbate A. Platelet activation in angina at rest. Evidence by paired measurement of plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4. *Eur Heart J*. agosto de 1988;9(8):913–22.
  35. Nichols AB, Owen J, Kaplan KL, Sciacca RR, Cannon PJ, Nossel HL. Fibrinopeptide A, platelet factor 4, and beta-thromboglobulin levels in coronary heart disease. *Blood*. setembro de 1982;60(3):650–4.
  36. Erbel C, Korosoglou G, Ler P, Akhavanpoor M, Domschke G, Linden F, et al. CXCL4 Plasma Levels Are Not Associated with the Extent of Coronary Artery Disease or with Coronary Plaque Morphology. *PloS One*. 2015;10(11):e0141693.
  37. Farb A, Kolodgie FD, Hwang J-Y, Burke AP, Tefera K, Weber DK, et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation*. 24 de agosto de 2004;110(8):940–7.
  38. Park Y, Kim J, Jung J, Kwon K, Koo S. Platelet Activation Markers ( $\beta$ -thromboglobulin and platelet factor 4) and Clopidogrel Drug Response in Patients with Myocardial Infarction. *Lab Med Online*. 2015;5(3):137.
  39. Handin RI, McDonough M, Lesch M. Elevation of platelet factor four in acute myocardial infarction: measurement by radioimmunoassay. *J Lab Clin Med*. fevereiro de 1978;91(2):340–9.



40. S A, I M, S A, H Y, H O, S H, et al. Increased heparin-releasable platelet factor 4 and D dimer in patients one month after the onset of acute myocardial infarction: persistent activation of platelets and the coagulation/fibrinolytic system. *Int J Cardiol.* dezembro de 1994;47(1 Suppl):S7-12.
41. Cella G, Colby SI, Taylor AD, McCracken L, Parisi AF, Sasahara AA. Platelet factor 4 (PF4) and heparin-released platelet factor 4 (HR-PF4) in patients with cardiovascular disorders. *Thromb Res.* 1<sup>o</sup> de março de 1983;29(5):499–509.

## TABELAS

**Tabela 1:** Características da amostra de acordo com os grupos.

	<b>GI</b> <b>(n=16)</b>	<b>GII</b> <b>(n=15)</b>	<b>GIII</b> <b>(n=15)</b>	<b>GIV</b> <b>(n=17)</b>	<b>GV</b> <b>(n=16)</b>	<b>P</b> <b>(GI-</b> <b>GV)</b>	<b>P</b> <b>(GII-</b> <b>GV)</b>
<b>Idade</b>	27,6 ± 4,9	58,2 ± 9,7	58,7 ± 8,5	62 ± 8,3	62,3 ± 8,4	<0,001	0,603
<b>Sexo</b>	6 (37,5%)	9 (60%)	8 (53,3%)	10 (58,8%)	8 (50%)	0,836	0,93
<b>masculino</b>							
<b>IMC</b>	23,4 ± 2,6	26,6 ± 2,5	28,7 ± 5,2	27,2 ± 2,8	26,4 ± 4,2	0,003	0,171
<b>HAS</b>	0	11(73,3%)	12 (80%)	16 (94,1%)	10 (62,5%)	<0,001	0,104
<b>Dislipidemia</b>	0	7 (46,7%)	10 (66,7%)	10 (58,8%)	9 (56,3%)	<0,001	0,658
<b>Diabetes</b>	0	5 (33,3%)	7 (46,7%)	8 (47,1%)	2 (12,5%)	<0,001	0,06
<b>Tabagismo</b>	0	11(73,3%)	10 (83,3%)	16 (94,1%)	13 (81,2%)	<0,001	0,78
<b>História</b>	0	9 (60%)	11 (73,3%)	11 (64,7%)	8 (50%)	<0,001	0,564
<b>familiar</b>							
<b>IAM prévio</b>	0	0	0	2 (11,8%)	0	<0,001	0,283
<b>ICP prévio</b>	0	0	4 (26,7%)	3 (17,6%)	3 (18,8%)	<0,001	0,272

Variáveis expressas em média e ± desvio padrão ou números (%).

IMC: Índice de Massa Corporal; HAS: Hipertensão Arterial sistêmica; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; ICP: Intervenção Coronária Percutânea.

**Tabela 2:** Associação entre os níveis séricos de FP4 e os fatores de risco para DAC.

	<b>P GII</b>	<b>P GIII</b>	<b>P GIV</b>	<b>P GV</b>
<b>Idade</b>	0,370	0,471	0,652	0,192
<b>Sexo</b>	0,3994	0,150	0,118	0,093
<b>IMC</b>	0,117	0,197	0,683	0,083
<b>HAS</b>	0,210	0,570	0,847	0,525
<b>Dislipidemia</b>	0,175	0,396	0,495	0,906
<b>Diabetes</b>	0,305	0,309	0,841	0,834
<b>Tabagismo</b>	0,506	0,641	0,611	0,147
<b>História familiar</b>	0,064	0,870	0,950	0,188

**Tabela 3:** Medicações em uso de acordo com os grupos com DAC.

	<b>GII (n=15)</b>	<b>GIII (n=15)</b>	<b>GIV (n=17)</b>	<b>GV (n=16)</b>	<b>P</b>
<b>AAS</b>	4 (26,7%)	10 (66,7%)	13 (76,5%)	7 (43,8%)	0,113
<b>Clopidogrel</b>	4 (26,7%)	8 (53,3%)	8 (47,1%)	2 (12,5%)	0,093
<b>Bloqueadores de cálcio</b>	3 (20%)	3 (20%)	5 (29,4%)	0	0,098
<b>ARA</b>	0	4 (26,7%)	4 (23,5%)	2 (12,5%)	0,721
<b>Estatina</b>	7 (46,7%)	9 (60%)	12 (70,6%)	3 (18,8%)	0,021
<b>Nitrato</b>	5 (33,3%)	3 (20%)	6 (35,3%)	0	0,039
<b>Inibidores da ECA</b>	8 (53,3%)	7 (46,7%)	9 (52,9%)	7 (43,8%)	0,824
<b>Diuréticos</b>	5 (33,3%)	8 (53,3%)	5 (29,4%)	3 (18,8%)	0,384
<b>Betabloqueadores</b>	7 (46,7%)	10 (66,7%)	8 (47,1%)	9 (56,3%)	0,765

Variáveis expressas em média e  $\pm$  desvio padrão ou números (%).

AAS: Ácido Acetilsalicílico; ARA: Antagonista do receptor da angiotensina; ECA: Enzima Conversora da Angiotensina.

**Tabela 4:** Características das lesões coronárias.

	<b>G II (n=15)</b>	<b>G III (n=15)</b>	<b>G IV (n=17)</b>	<b>G V (n=16)</b>
<b>Número de vasos acometidos</b>				
<b>1</b>	10 (66,7%)	9 (60%)	13 (76,5%)	14 (87,5%)
<b>2</b>	5 (33,3%)	6 (40%)	4 (23,5%)	2 (12,5%)
<b>Vaso tratado</b>				
<b>DA</b>		10 (47,6%)	11 (53,4%)	10 (55,5%)
<b>CD</b>		7 (33,3%)	7 (33,3%)	7 (38,8%)
<b>CX</b>		4 (19,0%)	3 (14,3%)	1 (5,5%)

Variáveis expressas em números (%).

DA: artéria coronária descendente anterior; CD: artéria coronária direita; CX: artéria coronária circunflexa.

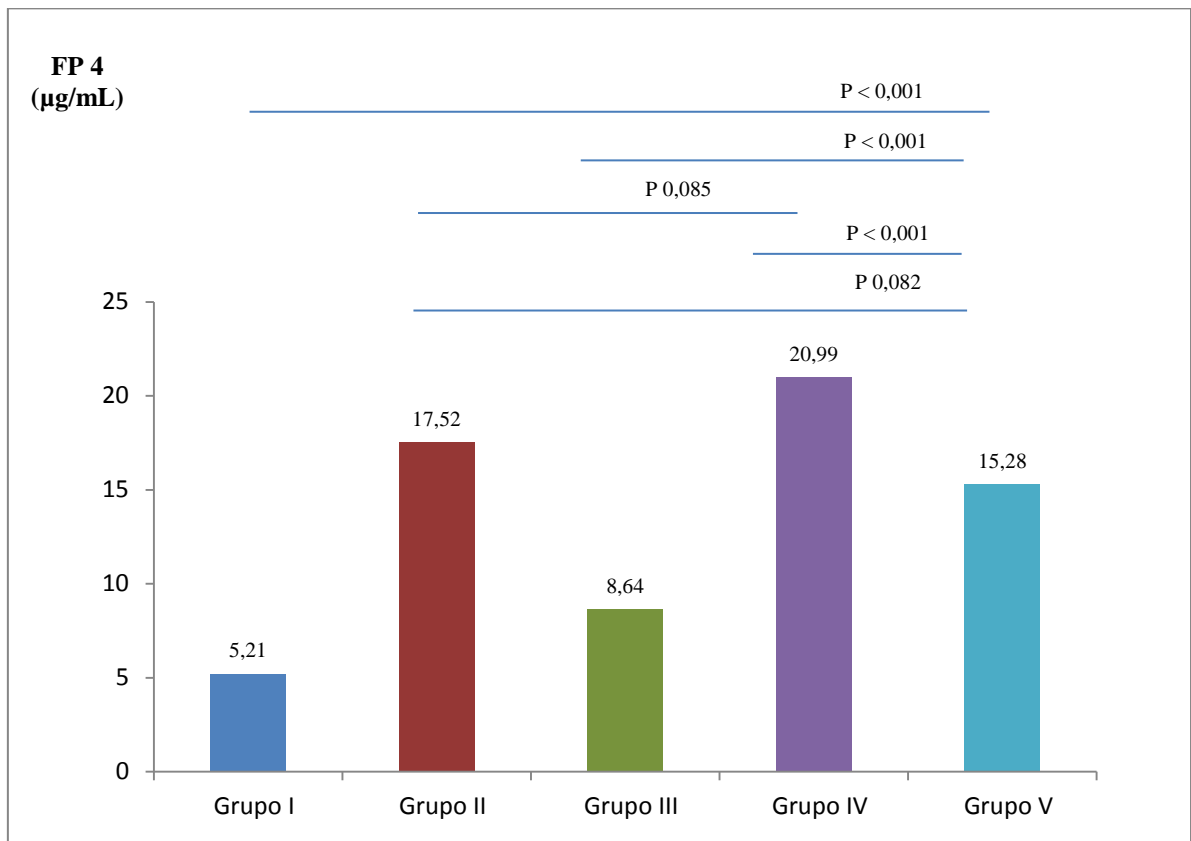
**Tabela 5:** Níveis séricos de FP4 discriminadas por grupo e tempo.

	<b>Zero</b>	<b>6 horas</b>	<b>18 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Grupo I</b>	5,21 (0,43) A	5,21 (0,43) A	5,21 (0,43) A	5,21 (0,43) A	5,21 (0,43) A
<b>Grupo II</b>	17,52 (0,49) BDE	17,52 (0,49) B	17,52 (0,49) B	17,52 (0,49) C	17,52 (0,49) B
<b>Grupo III</b>	8,64 (0,68) aC	7,42 (0,47) bC	6,75 (0,34) bcA	6,07 (0,32) cAB	5,05 (0,25) dA
<b>Grupo IV</b>	20,99 (1,22) aD	13,26 (0,69) bD	9,10 (0,42) cC	7,23 (0,33) dB	6,78 (0,33) dC
<b>Grupo V</b>	15,28 (0,70) aE	14,96 (0,38) aD	14,74 (0,45) aD	14,59 (0,53) aD	13,52 (0,86) aD

Variáveis expressas em média e erro padrão.

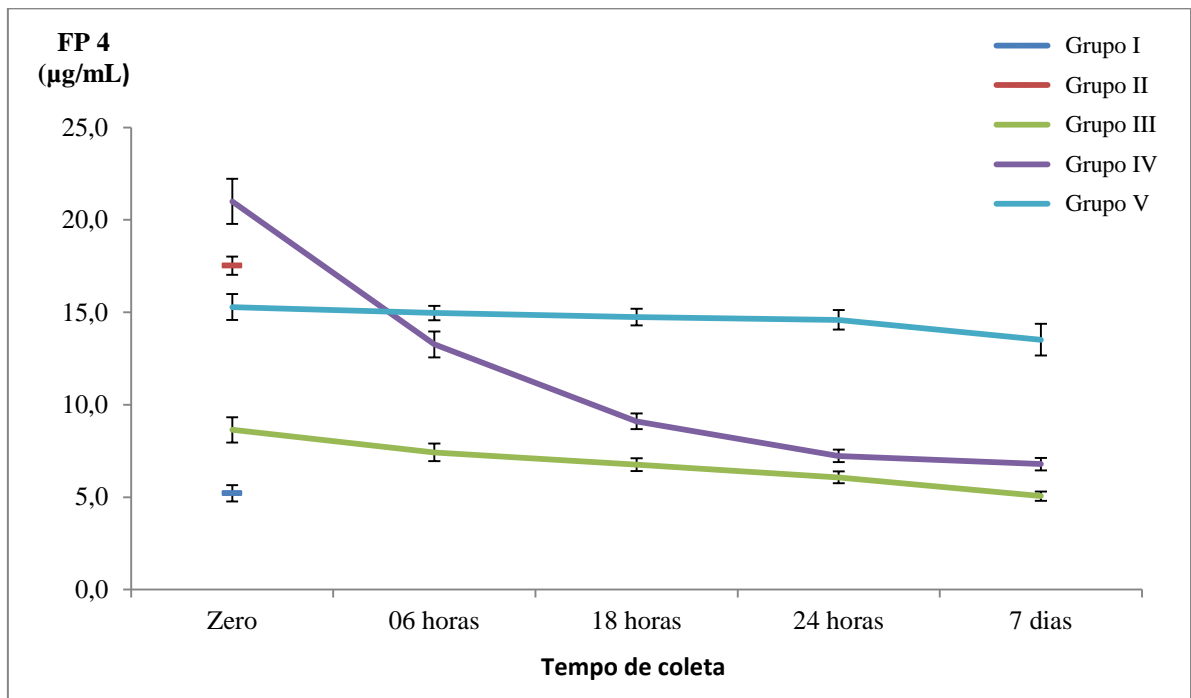
Representação do sistema de letras para comparações múltiplas. Letras minúsculas mostram que as médias de FP4 em cada grupo diferem dentro de um determinado tempo. Letras maiúsculas mostram a evolução de um determinado grupo conforme o passar do tempo.

## FIGURAS

**Figura 1:** Coleta basal dos níveis séricos de FP4 de cada grupo.

Variável expressa em média, respectivo erro padrão na tabela 5.

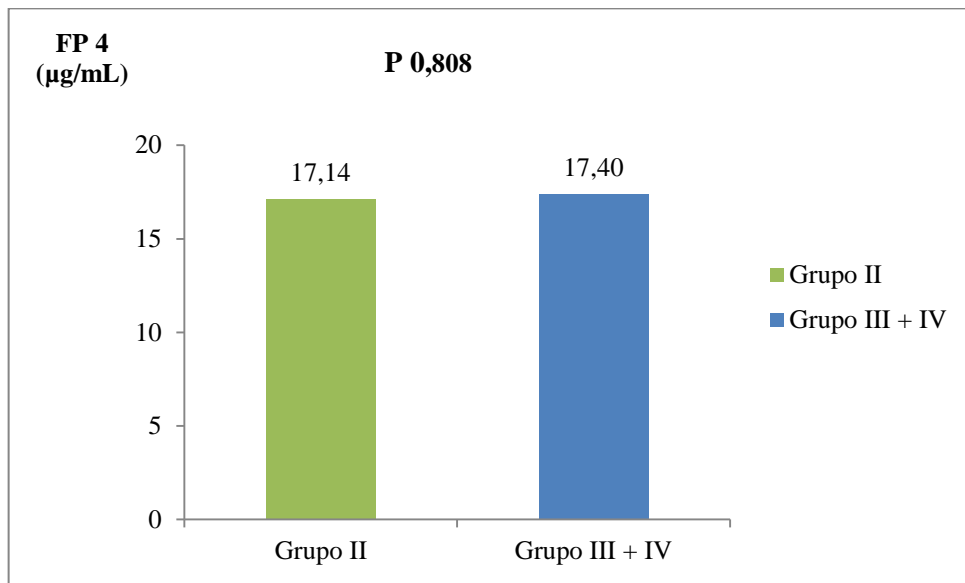
**Figura 2:** Comportamento evolutivo dos níveis séricos de FP4 de cada grupo discriminado pelos tempos avaliados.



Variável expressa em média e erro padrão na tabela 5.

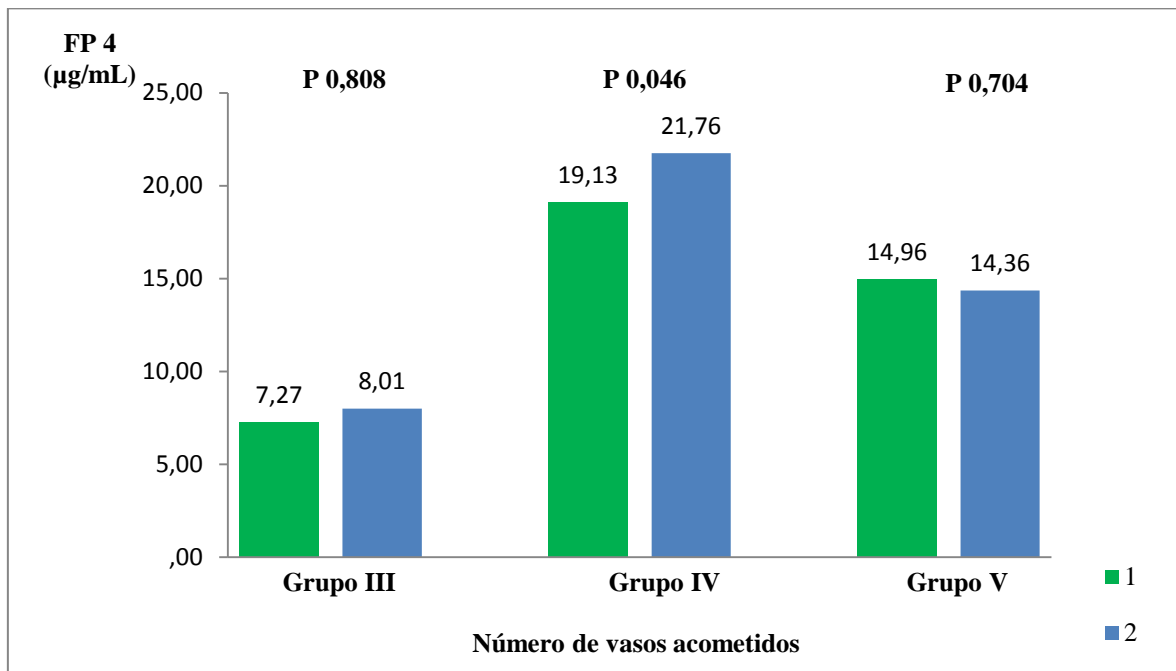


**Figura 3:** Comparação entre os níveis séricos de FP4 em lesões obstrutivas  $< 50\%$  e  $\geq 50\%$  com artérias pérvias.



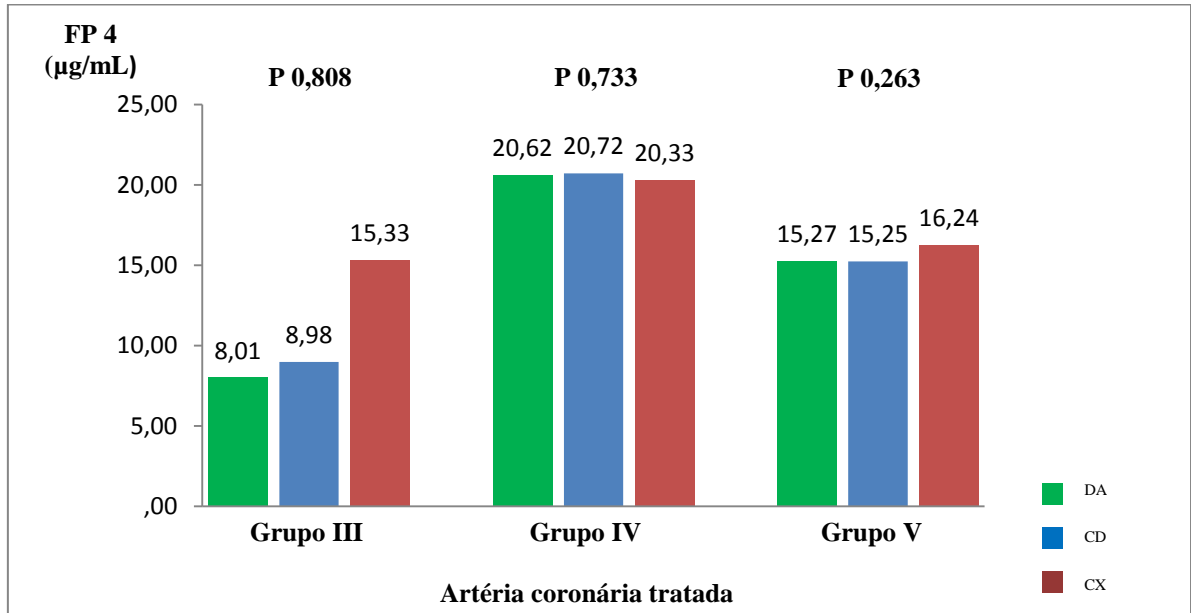
Valores de série respectivos   mediana.

**Figura 4:** Níveis séricos de FP4 de cada grupo discriminados pelo número de vasos acometidos.



Valores de série respectivos à mediana.

**Figura 5:** Níveis séricos de FP4 de cada grupo discriminados pela artéria coronária tratada.



Valores de série respectivos à mediana.