

Fenótipo Inflamatório por Imagem de OCT Coronária: Características Específicas Entre Lesões *De Novo*, Hiperplasia Intimal e Neoaterosclerose Intra-Stent

Inflammatory Phenotype by OCT Coronary Imaging: Specific Features Among De Novo Lesions, In-Stent Neointima, and In-Stent Neo-Atherosclerosis

Luiz Fernando M. Pinheiro,^{1*} Stefano Garzon,^{1,2*} José Mariani Jr.,^{1,2} Guy F. Almeida Prado,¹ Adriano Mendes Caixeta,^{1,3} Breno Oliveira Almeida,¹ Pedro Alves Lemos^{1,2}

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina,³ São Paulo, SP – Brasil

* Os autores contribuíram igualmente na realização deste manuscrito.

Resumo

Fundamento: A estenose coronária pode ser causada por *de novo* aterosclerose, reestenose intra-stent e neoaterosclerose intra-stent, três entidades que se desenvolvem a partir de diversos meios fisiopatológicos.

Objetivos: Este estudo tem como objetivo investigar, por meio da tomografia de coerência óptica (OCT), se as lesões coronarianas relacionadas a esses processos diferem em seu perfil inflamatório local.

Métodos: Análise retrospectiva de pacientes com lesões coronárias diagnosticadas ou suspeitas que realizaram exames de OCT por motivos clínicos. Macrófagos e neovascularização intraplaca foram avaliados por OCT e utilizados como marcadores de inflamação local. O nível de significância < 0,05 foi adotado como estatisticamente significativo.

Resultados: Das 121 lesões, 74 eram *de novo*, 29 eram reestenose e 18 eram neoaterosclerose. Neovascularização foi encontrada em 65,8% das *de novo*, 10,3% na reestenose e 94,4% na neoaterosclerose ($p < 0,01$ para todos). O volume de neovascularização foi diferente entre os tipos de lesão (950 vs. 0 vs. 6.220, respectivamente [valores medianos em $1000 \times \mu\text{m}^3/\text{mm}$]; $p < 0,01$ para todos), sendo significativamente maior na neoaterosclerose e menor na reestenose. A presença de macrófagos diferiu entre as lesões (95,9% em *de novo* vs. 6,9% em reestenose vs. 100% em neoaterosclerose [$p < 0,01$ para todos]). Além disso, a intensidade da infiltração macrófagica foi diferente entre os tipos de lesão (2,5 vs. 0,0 vs. 4,5, respectivamente [valores medianos do escore de macrófagos]; $p < 0,01$ para todos), significativamente maior na neoaterosclerose e menor na reestenose.

Conclusões: Quando comparados pela OCT coronariana, *de novo*, reestenose intra-stent e neoaterosclerose apresentaram fenótipos inflamatórios marcadamente diferentes.

Palavras-Chave: Reestenose Coronária; Aterosclerose; Stents.

Abstract

Background: Coronary stenosis can be caused *de novo* atherosclerosis, in-stent restenosis, and in-stent neoatherosclerosis, three entities that develop from a diverse pathophysiological milieu.

Objective: This study aims to investigate, using optical coherence tomography (OCT), whether or not coronary lesions related to these processes differ in their local inflammatory profile.

Methods: Retrospective analysis of patients with diagnosed or suspected coronary lesions who had undergone OCT imaging for clinical reasons. Macrophage and intra-plaque neovascularization were assessed by OCT and used as surrogates of local inflammation. A significance level of < 0.05 was adopted as statistically significant.

Results: From the 121 lesions, 74 were *de novo*, 29 were restenosis, and 18 were neoatherosclerosis. Neovascularization was found in 65.8% of *de novo*, 10.3% in restenosis, and 94.4% in neoatherosclerosis ($p < 0.01$ for all). The volume of neovascularization was different among lesion

Correspondência: Luiz Fernando Pinheiro •

Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: luizfmpinheiro34@gmail.com

Artigo recebido em 24/01/2022, revisado em 23/05/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220045>

types (950 vs. 0 vs. 6220, respectively [median values in $1000 \times \mu\text{m}^3/\text{mm}$]; $p < 0.01$ for all), which were significantly higher in neoatherosclerosis and lower in restenosis. The presence of macrophages differed among the lesions (95.9% in de novo vs. 6.9% in restenosis vs. 100% in neoatherosclerosis [$p < 0.01$ for all]). Moreover, the intensity of macrophagic infiltration was different among lesion types (2.5 vs. 0.0 vs. 4.5, respectively [median values of macrophage score]; $p < 0.01$ for all), significantly higher in neoatherosclerosis and lower in restenosis.

Conclusion: When compared using coronary OCT, de novo atherosclerosis, in-stent restenosis, and neoatherosclerosis presented markedly different inflammatory phenotypes.

Keywords: Coronary Restenosis; Atherosclerosis; Stents.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A doença aterosclerótica coronariana é uma causa prevalente de morbimortalidade em todo o mundo, frequentemente tratada com implante de stent. No entanto, é bem conhecido que um novo estreitamento do lúmen do stent pode ocorrer nos primeiros meses após a intervenção percutânea, um fenômeno conhecido como reestenose.¹ Ambas entidades (*de novo* aterosclerose e reestenose intra-stent) originam-se marcadamente de mecanismos patogênicos distintos. A formação de placa aterosclerótica é uma condição complexa, multifatorial e de longa duração modulada por múltiplos fatores de risco sistêmicos e locais.² Por outro lado, a reestenose intra-stent é secundária ao crescimento do tecido neointimal, uma resposta de cicatrização vascular desencadeada pela lesão do vaso após o implante do dispositivo.^{3,4} Mais recentemente, a neoaterosclerose foi descrita como outra causa distinta de estreitamento do lúmen intra-stent. É largamente aceito que seja uma forma acelerada de formação de placa aterosclerótica, provavelmente induzida por uma resposta tecidual local sustentada pelo próprio suporte metálico do stent.⁵ O acúmulo de células inflamatórias tem sido descrito como um evento central para o desenvolvimento da *de novo* aterosclerose^{2,6,7} e reestenose intra-stent,⁸ bem como para neo-aterosclerose.⁹ Acredita-se que a inflamação local seja parte integrante dessas condições, funcionando como a etapa decisiva pela qual a parede do vaso é modificada dinamicamente à medida que o processo patológico progride. Até o momento, no entanto, tem sido mal descrito se os perfis inflamatórios variam de acordo com o tipo de condição subjacente e se as diferenças potenciais podem ser avaliadas por ferramentas clínicas. A tomografia de coerência óptica intravascular (OCT) fornece imagens in vivo próximas ao nível histológico,¹⁰ que tem sido amplamente utilizada para investigar pacientes com doença arterial coronariana.¹¹⁻¹³ Além de medir quantitativamente parâmetros dimensionais, a OCT foi validada como uma ferramenta para avaliar as características qualitativas da parede do vaso, como tipo de componentes do tecido, acidentes de placa e formação de trombo.^{11,12} Também de forma importante, a OCT demonstrou detectar com precisão a infiltração de macrófagos^{10,14} e a formação de neovasos intra-arteriais¹⁵ dois achados associados à inflamação local subjacente. O presente estudo tem como objetivo investigar se aterosclerose, reestenose intra-stent e neo-aterosclerose diferem em seu fenótipo inflamatório (ou seja, presença e quantidade de macrófagos e neovasos) conforme avaliado por imagem de OCT.

Métodos

Seleção de pacientes

Realizamos uma busca no banco de dados de nossa instituição por pacientes que realizaram OCT coronariano em artérias coronárias nativas por condição clínica estável ou síndrome coronariana aguda, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2019. Todas as execuções de OCT de cada paciente foram revisadas e selecionadas para análise final se apresentassem: i) uma ou mais lesões ateroscleróticas *de novo* (definidas como um arco de placa $\geq 180^\circ$), ou ii) uma ou mais lesões em um stent previamente implantado (definido como pelo menos $300 \mu\text{m}$ de espessura de tecido no stent). Lesões no mesmo vaso foram consideradas discretas e contadas como tal, se separadas por um segmento normal maior que 10 mm. As lesões nas bordas do stent (5 mm proximal ou distal) não foram incluídas para análise. Além disso, o presente relato incluiu apenas lesões cujo exame de OCT foi realizado antes de qualquer intervenção. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e está de acordo com a Declaração de Helsinque.

Aquisição de imagem e análise

A aquisição de imagem foi realizada usando técnicas padrão, durante a injeção de meio de contraste, conforme descrito em toda parte,¹⁶ usando um sistema OCT no domínio da frequência (sistema C7 ou Illumien OPTIS, cateteres de imagem C7 DragonFly ou DragonFly II, St. Jude Medical, St. Paul, MN).

Dois revisores independentes, cegos para qualquer informação clínica, realizaram as avaliações de todas as imagens de OCT. Qualquer discordância entre os revisores foi resolvida por consenso. As lesões foram classificadas como *de novo*, reestenose intra-stent ou neoaterosclerose intra-stent. Esta última lesão intra-stent foi diferenciada da anterior pela presença de depósitos calcificados ou lipídicos nas lesões neoateroscleróticas, em oposição à aparência homogênea do tecido reestenótico neointimal (Figura 1).^{17,18}

As lesões foram analisadas usando definições padrão, como sugerido em outros lugares.¹⁸⁻²¹ O tecido lipídico foi definido como regiões de sinal pobre com bordas difusas mal definidas. O tecido fibroso foi definido como uma região com alto retroespalhamento e um sinal relativamente homogêneo. Depósitos calcificados foram identificados como estruturas sem sinal ou heterogêneas com bordas bem delineadas. O arco de cálcio foi medido no quadro com maior extensão de depósito calcário. Os macrófagos foram

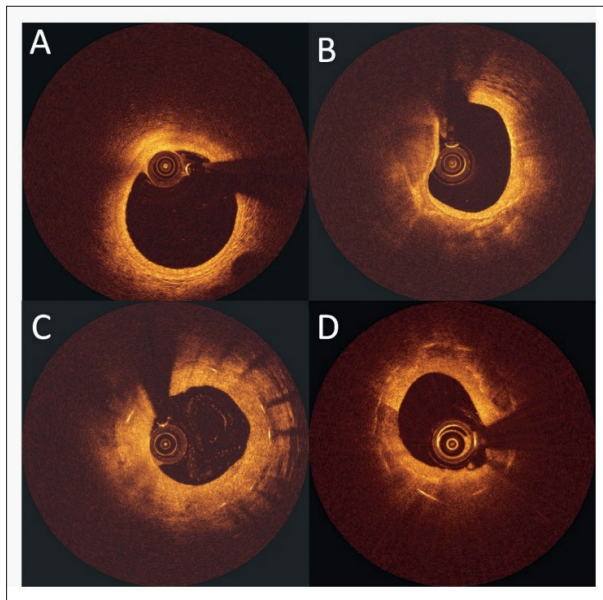


Figura 1 – Imagem de OCT de uma artéria coronária normal (A), aterosclerose de novo (B), reestenose intra-stent (C) e neoaterosclerose (D). Reestenose intra-stent é caracterizada por uma aparência homogênea do tecido reestenótico neointimal enquanto a neoaterosclerose apresenta depósitos lipídicos e calcificados intra-stent.

identificados pela presença de imagens pontilhadas ricas em sinal, distintas ou confluentes excedendo a intensidade do salpicado de fundo (Figura 2A); o acúmulo de macrófagos foi classificado usando uma pontuação de 0 a 4 em cada quadro e, em seguida, somado as graduações para toda a lesão.²⁰ A neovascularização foi definida como estruturas intraplacas sem sinal, sem conexão com o lúmen do vaso, medindo entre 50-300 μm e reconhecido em ≥ 3 quadros consecutivos (Figura 2B).^{18,21} O volume de neovascularização foi calculado pela soma da área de neovascularização em cada quadro e, em seguida, aplicando a regra de Simpson. Tanto o acúmulo de macrófagos quanto o volume de neovascularização foram indexados pelo comprimento da placa, para permitir a comparação entre as lesões. Trombo foi definido como uma massa que se projeta no lúmen do vaso, tipicamente com contornos irregulares, descontínuo da superfície da parede do vaso (Figura 3A). Os fibroateromas de capa fina (FCF) foram definidos como uma

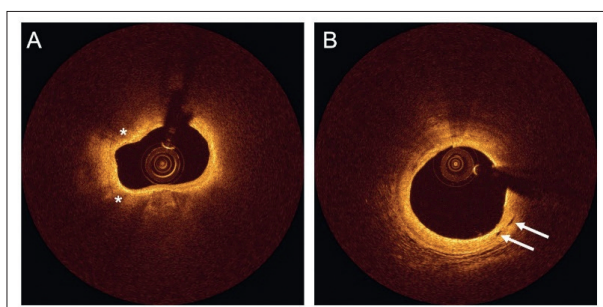


Figura 2 – Imagens de OCT de infiltração de macrófagos e neovascularização. Os asteriscos brancos em A indicam imagens puntiformes ricas em sinal compatíveis com infiltração de macrófagos em imagens de OCT. As setas brancas em B indicam imagens intraplacas sem sinal compatíveis com neovascularização.

região com arco lipídico máximo superior a 90° e espessura da capa $< 65 \mu\text{m}$. A placa róta foi definida pela presença de laceração da íntima, ruptura ou dissecção da capa (Figura 3B).

As análises OCT quantitativas off-line utilizaram um pacote de software dedicado (QIvus 3.0, Medis Medical, Holanda). Os parâmetros quantitativos incluíram o comprimento da placa, a área de secção transversal luminal mínima (AST) e a estenose luminal máxima (AST mínima \div média [distal e proximal] lúmen de referência AST). Para lesões intra-stent, a área neointimal (Stent AST menos lúmen AST) e a espessura neointimal (medida perpendicularmente da haste do stent ao lúmen) também foram calculadas.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando SPSS 26.0 (IBM Corp. Armonk, NY, EUA). As variáveis categóricas são apresentadas como contagens e frequências e foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando apropriado. Para testar a normalidade de distribuição, nós realizamos o teste Shapiro-Wilks. Variáveis contínuas não apresentaram distribuição normal, entretanto, seus resultados são apresentados como mediana e intervalo interquartil (IQR). Nós usamos o teste não paramétrico Kruskal-Wallis para comparações múltiplas. Quando necessário, comparações emparelhadas foram realizadas utilizando a abordagem por Dunn-Bonferroni. O nível de significância < 0.05 foi adotado como estatisticamente significativo.

Resultados

110 pacientes com 123 lesões tiveram pelo menos uma OCT de boa qualidade que mostrou uma lesão por inteiro antes de qualquer manipulação intervencionista e compuseram a população do presente estudo. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, acima de 60 anos, com múltiplos fatores de risco para doença arterial coronariana e apresentando síndrome coronariana aguda (SCA) na admissão hospitalar (Tabela 1).

Na Tabela 2, nós apresentamos as características de acordo com o tipo de placa. A maioria das características foram diferentes entre os grupos. A neovascularização foi encontrada em 65,8% dos de novo, 10,3% na reestenose e 94,4% na neoaterosclerose ($p < 0,01$ para todos) (Tabela 2). Assim, o volume de neovascularização foi diferente entre os tipos de lesão (950

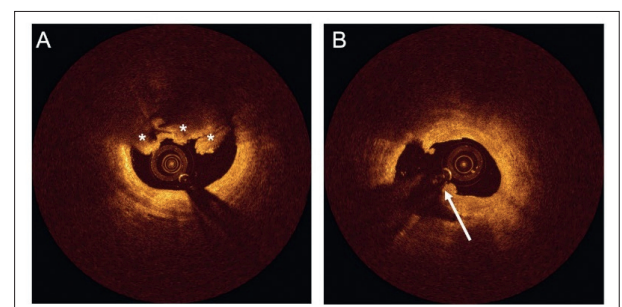


Figura 3 – Imagens de OCT de trombo e placa róta. Os asteriscos brancos indicam trombo (A) e a seta branca indica ruptura da placa (B).

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas (n=110 pacientes)

Sexo masculino	88 (80,0)
Idade, anos	63 (56 – 71)
Hipertensão	75 (68,2)
Diabetes	33 (30,0)
Dislipidemia	90 (81,8)
Tabagismo (atual ou prévio)	61 (55,5)
História familiar de DAC	60 (54,5)
Síndrome coronária aguda	69 (62,7)

Números são calculados (porcentagem) ou mediana (intervalo interquartil). DAC: doença arterial coronariana.

vs. 0 vs. 6.220, respectivamente [valores medianos em $1000 \times \mu\text{m}^3/\text{mm}$]; $p < 0,01$ para todos), sendo significativamente maior na neoaterosclerose e menor na reestenose (Figura 4).

A presença de macrófagos diferiu entre as lesões (95,9% em *de novo* vs. 6,9% em reestenose vs. 100% em neoaterosclerose [$p < 0,01$ para todos]). Além disso, a intensidade da infiltração macrófágica foi diferente entre os tipos de lesão (2,5 vs. 0,0 vs. 4,5, respectivamente [valores medianos do escore de macrófagos]; $p < 0,01$ para todos) (Figura 5), significativamente maior na neoaterosclerose e *de novo* aterosclerose e menor na reestenose (Figura 5).

Quando comparados aos pacientes estáveis, pacientes com síndromes agudas tiveram maior presença de trombo (16,2 versus 2,4, $p = 0,029$) e menor intensidade de infiltração de macrófagos (3,8 [1,2 – 5,9] versus 1,2 [0 – 3,6], $p = 0,008$). Todos os outros achados de OCT (tipo de placa, presença de neovascularização, macrófagos, FCF, ruptura de placa e volume

de neovascularização) não foram significativamente diferentes entre os grupos ($p > 0,05$ para todos).

Discussão

Nosso estudo comparou três diferentes causas de estenose coronária, a saber, lesões *de novo*, reestenóticas e neoateroscleróticas, e demonstrou diferenças marcantes entre elas em relação ao seu fenótipo inflamatório por OCT, avaliado pela presença e grau de acúmulo de macrófagos e neovasos intra-lesão.

A inflamação é o pilar para a compreensão desses três processos diferentes que causam estenose coronariana. A patogênese da aterosclerose coronariana nativa tem sido extensivamente investigada nas últimas décadas² e envolve múltiplas vias inflamatórias. No entanto, como o stent coronário é uma técnica um tanto recente, a reestenose intra-stent é uma entidade patológica que não existia anteriormente e ainda não é totalmente compreendida. Após a intervenção percutânea, ocorrem distúrbios do fluxo sanguíneo, migração e proliferação de células musculares lisas e fibroblastos para a íntima, causando deposição de matriz extracelular, colágeno, linfócitos e macrófagos.^{4,8,22} Estímulo inflamatório contínuo causado pelas estruturas metálicas duradouras do stent também leva à reação de corpo estranho intra-placa, acelerando mudanças ateroscleróticas²³ e aumentando a presença de neovascularização.²¹ Além disso, a maturação incompleta das células endoteliais devido a drogas anti-proliferativas liberadas pelos stents reduz a função de barreira normalmente executada pelo endotélio normal.²⁴ Tanto a presença aumentada de neovasos quanto o endotélio imaturo são provavelmente responsáveis por permitir um influxo acentuado de células inflamatórias no tecido neointimal. Ao contrário da aterosclerose do vaso nativo, que se desenvolve ao longo de décadas,² a neoaterosclerose é um processo aterosclerótico acelerado situado na parede do vaso anormalmente cicatrizado

Tabela 2 – Características da OCT em lesões *de novo*, neointima e neoaterosclerose (n=121)

	<i>De novo</i> (n=74)	Reestenose intra-stent (n=29)	Neoaterosclerose Intra-stent (n=18)	p*
Calcificação	56 (75,7)	-	10 (55,6)	< 0,01
FCF	17 (23,3)	-	7 (38,9)	< 0,01
Ruptura de placa	10 (13,9)	0	7 (38,9)	< 0,01
Trombo	9 (12,5)	0	4 (22,2)	0,03
Neovascularização	48 (65,8)	3 (10,3)	17 (94,4)	< 0,01
Macrófago	71 (95,9)	2 (6,9)	18 (100)	< 0,01
Extensão de placa, em mm	24,1 (17,2-36,8)	25,8 (18,0-33,0)	23,5 (17,8-29,0)	0,9
Luminal mínimo AST, mm ²	2,42 (1,64-3,51)	2,72 (1,77-4,52)	1,85 (1,35-3,18)	0,07
Luminal Max. de estenose, %	65,5 (54,8-74,6)	45,7 (33,1-63,0)	66,2 (53,9-76,2)	< 0,01
Max. IS tecido espessura, mm	-	0,74 (0,59-0,98)	1,13 (0,95-1,34)	< 0,01
Max. IS tecido AST, mm ²	-	3,54 (2,87-4,69)	4,96 (4,22-6,21)	< 0,01
Neovasc. vol., $1000 \times \mu\text{m}^3/\text{mm}$	950 (0-3400)	0 (0-0)	6220 (1250-13430)	< 0,01
Escore de macrófago	2,5 (0,9-4,9)	0,0 (0,0-0,0)	4,5 (3,1-7,3)	< 0,01

Números são calculados (porcentagem) ou mediana (intervalo interquartil). AST: área de secção transversal; IS: intra-stent; ADA: artéria descendente anterior; ACX: artéria circunflexa; Max: máximo; Neovasc: neovascularização; ACD: artéria coronária direita; FCF: fibroateroma de capa fina; Vol: volume. *Valor de p para comparação geral entre os grupos.

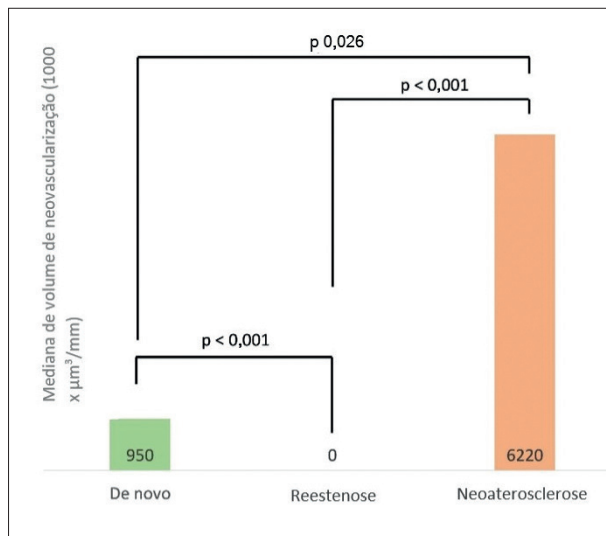


Figura 4 – Volume de neovascularização por tipo de lesão.

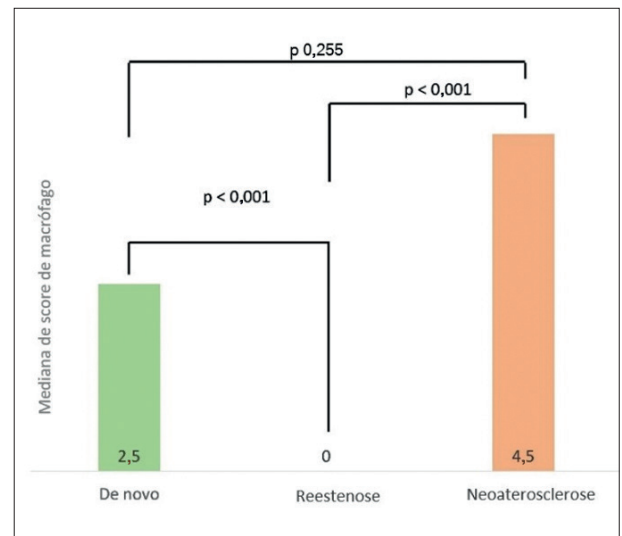


Figura 5 – Escore de macrófagos por tipo de placa.

que pode ocorrer em poucos anos ou mesmo meses após o implante do stent, particularmente com stents farmacológicos.⁵ Essas diferenças são observadas *in vivo* em nosso estudo, com a neoaterosclerose apresentando volumes de neovascularização e densidade de macrófagos significativamente maiores indicando uma alta atividade inflamatória nestas placas.

Acredita-se que a reestenose intra-stent devido à hiperplasia neointimal esteja limitada a um determinado período de tempo após o implante do stent²⁵ e foi geralmente considerada um evento um tanto benigno e estável, não frequentemente relacionado a eventos coronarianos agudos.²⁶ Mais recentemente, no entanto, tem sido observado que a reestenose intra-stent pode se apresentar como síndrome coronariana aguda em mais de 50% dos casos.²⁷ A neoaterosclerose provavelmente se desenvolve sobre a hiperplasia neointimal,²¹ após modificações da placa infiltrada por lipídios e macrófagos, os quais são associados à ruptura da placa e eventos coronarianos agudos. Nossa população de estudo refletiu tais características, com placas neoateroscleróticas sendo significativamente mais propensas à ruptura do que placas *de novo* e reestenóticas, além de apresentarem maior espessura neointimal e tamanhos de lúmen, o que pode ser resultado de tais modificações da placa.

Nosso estudo tem várias limitações. Trata-se de um estudo exploratório, observacional, retrospectivo, com uma população altamente selecionada de indivíduos com alta carga de fatores de risco cardiovascular e doença arterial coronariana, e a maioria de nossa população (62,7%) foi composta por pacientes internados no hospital com síndromes coronarianas agudas. Assim, não é possível extrapolar esses achados para outros contextos clínicos. Além disso, pacientes com síndromes coronarianas agudas apresentaram baixos níveis de infiltração de macrófagos em nossa amostra. Este achado pode ser explicado pelo fato que pacientes agudos apresentaram significativamente mais trombos quando comparados aos pacientes estáveis tornando impossível em muitos casos o acesso à infiltração macrófagica nestas regiões. Embora com ausência de informações a respeito do tempo entre a inserção

dos stents e a imagem de OCT, sobre o período ou tipo de stents implantados, em nossa opinião isso não prejudicou a interpretação de nossos achados, uma vez que estávamos analisando apenas as características da placa.

Não obstante, este é suposto ser um estudo gerador de hipóteses. A neoaterosclerose é uma importante causa de falência tardia do stent não reduzida com o uso de stents farmacológicos e tem impacto direto nos resultados das intervenções percutâneas coronarianas.²⁸ Fatores de risco como dislipidemia, tabagismo e filtração glomerular reduzida, todos fatores que regulam a inflamação sistêmica, estão associados com altos índices de neoaterosclerose.^{29,30} Além disso, a inflamação por si só tem sido associada ao aumento do risco cardiovascular.² Novas evidências surgiram comprovando *in vivo* que a modulação da resposta inflamatória e controle dos fatores de risco podem reduzir as taxas de eventos cardiovasculares maiores⁷ e reduzir o volume da placa aterosclerótica.³¹ No entanto, esses efeitos ainda não foram comprovados nas reduções das taxas de hiperplasia neointimal e neoaterosclerose. Em publicação recente,³² Hashikata et al. demonstraram que o uso de empaglifozina reduziu a hiperplasia neointimal em 12 meses em pacientes diabéticos quando comparado à terapia padrão de redução de glicose. As médias de espessura, volume e porcentagem neointimal foram significativamente menores no grupo empaglifozina. Curiosamente, essa redução foi independente de níveis reduzidos de glicose, sugerindo um possível mecanismo subjacente multifatorial. Atualmente, o estudo HUYGENS³³ incluiu pacientes com quadro de infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST que foram tratados com evolucumab ou placebo além de agressiva terapia com estatinas por 52 semanas e submetidos a procedimentos seriados de imagem com OCT e ultrassom intra-vascular. O grupo evolucumab atingiu um menor nível de LDL- colesterol e os achados de imagem incluíram um maior aumento da espessura da capa fibrosa, diminuição do arco lipídico e redução da placa. Uma redução mais intensa do perfil lipídico com um precoce acréscimo do inibidor de PCSK9 às estatinas após um

IAMSSST produz estabilização e regressão da aterosclerose coronária. A melhora dos resultados clínicos atingidos com níveis muito reduzidos de LDL-colesterol associado a mudanças no fenótipo da placa, prepara o caminho para estas novas opções de redução do perfil lipídico tornarem-se uma perspectiva na prevenção da neoaterosclerose intra-stent. Além disso, esforços estão sendo feitos na produção de stents com novas estruturas absorvíveis³⁴ e melhor liberação de drogas para modular a resposta tecidual,³⁵ permitindo assim uma regeneração endotelial mais fisiológica e reduzindo o substrato que origina a neoaterosclerose.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo comparando diretamente a inflamação da placa de aterosclerose de vasos nativos com hiperplasia neointimal e neoaterosclerose utilizando OCT. Em nosso entendimento, esses achados reforçam a importância da inflamação na patogênese da falência do stent, sugerindo que o futuro da ICP provavelmente está no fino ajuste da resposta tecidual não deixando para trás uma pegada metálica.

Estudos prospectivos adicionais com terapia lipídica agressiva, rígido controle da pressão arterial e glicemia, abandono do tabagismo e controle da inflamação podem modificar a evolução da neoaterosclerose.

Conclusões

Em resumo, quando comparados usando OCT, *de novo* aterosclerose, reestenose intra-stent e neoaterosclerose intra-stent apresentaram fenótipos inflamatórios marcadamente diferentes (ou seja, volume de neovasos e quantificação de macrófagos).

Referências

1. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1897-907. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.028. PMID: 21109112.
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.
3. Weintraub WS. The Pathophysiology and Burden of Restenosis. *Am J Cardiol*. 2007;100(5A):3K-9K. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.002.
4. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: Pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(1):53-62. doi: 10.1038/nrcardio.2011.132.
5. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The Pathology of Neoatherosclerosis in Human Coronary Implants Bare-Metal and Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1314-22. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.011.
6. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JC, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
8. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the Stent Era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(11):1769-76. doi: 10.1161/01.atv.0000037100.44766.5b.
9. Romero ME, Yahagi K, Kolodgie FD, Virmani R. Neoatherosclerosis from a Pathologist's Point of View. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(10):e43-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306251.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pinheiro LF, Garzon S, Mariani J, Caixeta AM, Lemos PA; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Pinheiro LF, Garzon S, Mariani J, Prado GA, Caixeta AM, Almeida BO, Lemos PA; Análise estatística: Pinheiro LF, Garzon S, Prado GA, Caixeta AM, Lemos PA; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pinheiro LF, Garzon S, Lemos PA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte do projeto de pós-doutorado de Luiz Fernando Pinheiro pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein sob o número de protocolo 3.722.061. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

10. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlerdorf KH, et al. Quantification of Macrophage Content in Atherosclerotic Plaques by Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2003;107(1):113-9. doi: 10.1161/01.cir.0000044384.41037.43.
11. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. In vivo Characterization of Coronary Atherosclerotic Plaque by use of Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2005;111(12):1551-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000159354.43778.69.
12. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, et al. Visualization of Coronary Atherosclerotic Plaques in Patients Using Optical Coherence Tomography: Comparison with Intravascular Ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):604-9. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01799-5.
13. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlerdorf KH, et al. Characterization of Human Atherosclerosis by Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2002;106(13):1640-5. doi: 10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6.
14. Di Vito L, Agozzino M, Marco V, Ricciardi A, Concardi M, Romagnoli E, et al. Identification and Quantification of Macrophage Presence in Coronary Atherosclerotic Plaques by Optical Coherence Tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(7):807-13. doi: 10.1093/ehjci/jeu307.
15. Amano H, Koizumi M, Okubo R, Yabe T, Watanabe I, Saito D, et al. Comparison of Coronary Intimal Plaques by Optical Coherence Tomography in Arteries With Versus Without Internal Running Vasa Vasorum. *Am J Cardiol*. 2017;119:1512-17. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.025.

16. Prati F, Jenkins MW, Di Giorgio A, Rollins AM. Intracoronary Optical Coherence Tomography, Basic Theory and Image Acquisition Techniques. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(2):251-8. doi: 10.1007/s10554-011-9798-1.
17. Vergallo R, Yonetsu T, Uemura S, Park SJ, Lee S, Kato K, et al. Correlation between Degree of Neointimal Hyperplasia and Incidence and Characteristics of Neointimal Hyperplasia as Assessed by Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol*. 2013;112(9):1315-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.076.
18. Yonetsu T, Kim JS, Kato K, Kim SJ, Xing L, Yeh RW, et al. Comparison of Incidence and Time Course of Neointimal Hyperplasia between Bare Metal Stents and Drug-Eluting Stents Using Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol*. 2012;110(7):933-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.027.
19. Tearney CJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies: A Report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1058-72. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.079.
20. Tahara S, Morooka T, Wang Z, Bezerra HG, Rollins AM, Simon DI, et al. Intravascular Optical Coherence Tomography Detection of Atherosclerosis and Inflammation in Murine Aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(5):1150-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.243626.
21. Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Ohba T, Seino Y, et al. Appearance of Lipid-Laden Intima and Neovascularization after Implantation of Bare-Metal Stents Extended Late-Phase Observation by Intracoronary Optical Coherence Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55(1):26-32. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.032.
22. Russo RJ, Silva PD, Teirstein PS, Attubato MJ, Davidson CJ, DeFranco AC, et al. A Randomized Controlled Trial of Angiography versus Intravascular Ultrasound-Directed Bare-Metal Coronary Stent Placement (the AVID Trial). *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):113-23. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.778647.
23. Inoue K, Abe K, Ando K, Shirai S, Nishiyama K, Nakanishi M, et al. Pathological Analyses of Long-Term Intracoronary Palmaz-Schatz Stenting; Is its Efficacy Permanent? *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(2):109-15. doi: 10.1016/S1054-8807(03)00132-7.
24. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, et al. Endothelial Cell Recovery between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):333-42. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.030.
25. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G. Time Course of Restenosis During the First Year after Emergency Coronary Stenting. *Circulation*. 1993;87(5):1498-505. doi: 10.1161/01.cir.87.5.1498.
26. Levine GN, Chodos AP, Loscalzo J. Restenosis Following Coronary Angioplasty: Clinical Presentations and Therapeutic Options. *Clin Cardiol*. 1995;18(12):693-703. doi: 10.1002/clc.4960181203.
27. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute Coronary Syndrome is a Common Clinical Presentation of In-Stent Restenosis. *Am J Cardiol*. 2002;89(5):491-4. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02285-8.
28. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-Stent Neointimal Hyperplasia: A Final Common Pathway of Late Stent Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2051-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.909.
29. Yonetsu T, Kato K, Kim SJ, Xing L, Jia H, McNulty I, et al. Predictors for Neointimal Hyperplasia: A Retrospective Observational Study from the Optical Coherence Tomography Registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):660-6. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.976167.
30. Lee SY, Hur SH, Lee SC, Kim SW, Shin DH, Kim JS, et al. Optical Coherence Tomographic Observation of In-Stent Neointimal Hyperplasia in Lesions with More than 50% Neointimal Area Stenosis after Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):e001878. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001878.
31. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
32. Hashikata T, Ikutomi M, Jimba T, Shindo A, Kakuda N, Katsushika S, et al. Empagliflozin Attenuates Neointimal Hyperplasia after Drug-Eluting-Stent Implantation in Patients with Type 2 Diabetes. *Heart Vessels*. 2020;35(10):1378-1389. doi: 10.1007/s00380-020-01621-0.
33. Nicholls SJ, Kataoka Y, Niessen SE, Prati F, Windecker S, Puri R et al. Effect of evolucumab on changes in coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Img*. Mar 16, 2022. Epublshed DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
34. Nicol P, Bulin A, Castellanos MI, Stöger M, Obermeier S, Lewerich J et al. Preclinical investigation of neointimal hyperplasia in magnesium-based bioresorbable scaffolds versus thick-strut drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2020;16:e922-29.
35. Santulli G, Wronska A, Uryu K, Diacovo TC, Gao M, Marx SO et al. A selective microRNA-based strategy inhibits restenosis while preserving endothelial function. *J Clin Invest*. 2014;124:4102-114.

