

Breno de Alencar Araripe Falcão

**Seguimento tardio de indivíduos com doença arterial coronária: ultrassom
intravascular com histologia virtual para a avaliação das características
constitucionais e evolutivas da aterosclerose coronária**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Falcão, Breno de Alencar Araripe

Seguimento tardio de indivíduos com doença arterial coronária : ultrassom intravascular com histologia virtual para a avaliação das características constitucionais e evolutivas da aterosclerose coronária / Breno de Alencar Araripe Falcão. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Pedro Alves Lemos Neto.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Doença da artéria coronariana 3.Placa aterosclerótica 4.Ultrassonografia intravascular 5.Vasos coronários/ultrassonografia 6.Processamento de imagem assistida por computador 7.Remodelação 8.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-216/14

DEDICATÓRIA

Christine, minha amada esposa.
Cúmplice fiel, perene e calorosa, meu encanto, meu caminho, há tempos somos um só.

Beatriz, Bruna e Isabela, minha vida.
Meigas, intensas e apaixonantes, cedo despertaram e magnificaram o melhor de mim.

Lorena e João Falcão, meus afáveis e notabilíssimos pais.
Doces, iluminados e incansáveis mentores. Os admiro tanto quanto me admiram.

João Luiz, Ryan e Esther, meus irmãos maravilhosos.
Amigos singulares, incondicionais e atemporais.

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Christine por compartilharmos tão intensamente nossas vidas, pelo amor, carinho, dedicação, apoio incansável, exemplo de perseverança, força, cuidado e compreensão. Ao longo da realização dessa tese, celebramos as maiores alegrias das nossas vidas, a chegada das três pequenas, e enfrentamos juntos desafios hercúleos. Sua capacidade de entrega, incentivo e prontidão em colaborar, permitiram o equilíbrio essencial para realização dessa tese.

Ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Lemos, pela complexa combinação de confiança, suporte, estímulo, desafio e cobrança dispensada no processo de orientação; pelo exemplo de determinação, curiosidade, sapiência, argúcia e responsabilidade científica; pelas diversas horas produtivas dedicadas a esse projeto; e pela riqueza de oportunidades de desenvolvimento profissional e pessoal que me foram proporcionadas.

Ao meu irmão João Luiz, companheiro, incentivador e professor de todas as horas, minha referência de excelência, generosidade e humildade, por ter sido a mola mestra para existência desse trabalho, com protagonismo na inclusão dos pacientes, estruturação da base de dados e registro das imagens dos procedimentos índices, além de ter contribuído com a tutoria na análise das imagens ultrassonográficas, com o tratamento dos dados e com inúmeras observações valiosas que encurtaram o meu caminho para realização dessa tese.

A querida Patrícia Pereira pela amizade, carinho e dedicação dispensados no gerenciamento do seguimento clínico e ultrassonográfico dos pacientes e em todos os aspectos administrativos desse trabalho, desde a aprovação pelos comitês, passando pelo controle dos equipamentos e materiais até o cuidado com a base de dados, sempre com alegria e boa vontade em ajudar.

Aos mestres e amigos Prof. Dr. Eulógio Martinez, Dr. Antônio Esteves, Dr. Pedro Horta, Dr. Luiz Kajita, Prof. Dr. Expedito Ribeiro, Prof. Dr. Marco Perin, Dr. Marcos Gama, Dr. Gilberto Marchiori, Dr. André Spadaro e Dr. José Mariani, pelos ensinamentos nos passos iniciais e fundamentais para minha formação como cardiologista intervencionista e pelo incentivo e colaboração na realização dos procedimentos relacionados a essa tese. Agradeço particularmente aos Drs. Antonio Esteves, Luiz Kajita e José Mariani pelo apoio dado no Hospital Sírio-Libanês, viabilizando minha dedicação nas fases finais para realização dessa tese, e ao Dr. Pedro Horta pela colaboração direta em muitos dos procedimentos de reestudo ultrassonográfico.

Aos mestres e amigos Dr. Paulo Soares e Dr. Silvio Zalc pela colaboração fundamental no seguimento clínico dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Junior pela amizade, incentivo, demonstrações inequívocas de apoio e pela generosidade em compartilhar suas notáveis habilidades médicas e humanas, que foram essenciais para ampliar meus horizontes e consolidar minha formação.

A Profa. Dra. Silvia Lage pelo acolhimento, orientação amiga e incentivo durante os anos como médico assistente da unidade de terapia intensiva, que amenizaram as dificuldades para realização dessa tese. Agradeço também aos demais colegas da unidade de terapia intensiva pelo apoio e suporte.

Aos companheiros de pós-graduação Gustavo Rique Moraes e Rafael Cavalcante Silva pelo incentivo, amizade, intenso intercâmbio de idéias, cooperação científica e pela colaboração nas análises das imagens ultrassonográficas dessa tese. Agradeço também ao Rafael pela parceria no Hospital São Camilo e no InCor, que tanto tem colaborado para meu crescimento profissional.

Ao meu irmão Ryan, por contaminar a todos com sua alegria, por compartilharmos nossas dúvidas e certezas sem filtros, pelas palavras sempre sábias e humildes, pela amizade e apoio incondicional e pela disponibilidade em ajudar sempre, particularmente pela sua colaboração na avaliação do seguimento clínico e laboratorial dos pacientes dessa tese.

Aos membros da minha banca de qualificação Prof. Dr. Paulo Gutierrez, Dr. Marco Gutierrez e Dr. Luciano Baracioli pelas críticas e sugestões valiosas para esse trabalho. Agradeço também ao Dr. Paulo Gutierrez pela gentileza de ter revisado diversos cortes histológicos de artérias coronárias sadias e com diferentes tipos de placas ateroscleróticas que foram muito úteis para fortalecer minha compreensão em relação às imagens coronarianas invasivas.

As enfermeiras Irinéia, Vera e Margarete e aos técnicos de enfermagem na hemodinâmica pela ajuda na realização dos procedimentos.

Aos técnicos de radiologia (Ivo, Fernando, João Batista, Roberto, Rodriguinho, Carlos, João Arnoni e Nilson) pela disponibilidade e boa vontade em ajudar na realização dos procedimentos.

A Sra. Silvana pela participação chave no agendamento dos procedimentos de reestudo angiográfico e ultrassonográfico dos pacientes.

A Sra. Paula pelo carinho dispensado desde a minha chegada à hemodinâmica e, em particular, pelo apoio administrativo para realização dos procedimentos relacionados a essa tese.

Ao amigo Fernando Antônio R. Sales pela parceira científica, pela gentileza de ter simplificado várias etapas do processamento de dados, utilizando sua formação em informática, e pelas críticas pertinentes e construtivas.

Aos colegas e amigos Rodrigo Esper e Celso Lopes pela ajuda nos procedimentos de reestudo ultrassonográfico, frequentemente realizados muito cedo, antes do início da rotina de exames.

Ao colega e amigo Jamil Cade pelo incentivo e pelo suporte no Hospital São Camilo durante o cumprimento dos créditos do doutorado.

Aos colegas e amigos Ricardo Zauith e Fabio Pinton pelo incentivo e pelo suporte dado na Santa Casa de Misericórdia, possibilitando tempo para me dedicar às etapas finais dessa tese.

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTAS

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Relevância do problema.....	2
1.2	Características histopatológicas da placa versus risco cardiovascular	2
1.3	Ultrassom intracoronário – quantificação da aterosclerose <i>in vivo</i>	3
1.4	Histologia virtual – composição do ateroma <i>in vivo</i>	4
1.5	Composição da placa versus risco de eventos cardíacos.....	5
1.6	Limitações para classificação das lesões e das placas pela histologia virtual.....	6
1.7	Importância das regiões proximais da árvore coronária.....	7
1.8	VH-IVUS seriado - variações na carga e na composição da aterosclerose	9
1.8.1	Modificações nos constituintes da placa.....	9
1.8.2	Componentes da placa e as alterações geométricas do vaso	10
1.9	Justificativas para esse estudo.....	13
2	OBJETIVOS	14
3	MÉTODOS	16
3.1	DESENHO DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	17
3.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	18
3.2.1	Critérios de Inclusão	18
3.2.2	Critérios de Exclusão	19
3.3	PROCEDIMENTO ÍNDICE.....	20
3.3.1	Preparo dos pacientes	20
3.3.2	Cuidados durante o procedimento	20
3.3.3	Aquisição das imagens	21
3.4	ANÁLISE DAS IMAGENS.....	24
3.4.1	Limites da placa - IVUS em escala de cinza versus VH-IVUS.....	25
3.4.2	Análise das dimensões vasculares e da aterosclerose coronária – VH-IVUS	25
3.5	PARÂMETROS ANALISADOS AO VH-IVUS	29
3.5.1	Índice de aterosclerose da árvore proximal do paciente	29
3.5.2	Volumes indexados por artéria e por segmento.....	30
3.6	SEGUIMENTO CLÍNICO.....	30
3.7	REESTUDO COM VH-IVUS	31
3.7.1	Parâmetros para avaliar mudanças na composição da placa.....	33
3.7.2	Parâmetros para avaliar a direção do remodelamento arterial.....	33
3.8	REPRODUTIBILIDADE DAS MEDIDAS	35
3.9	CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS.....	36
4	RESULTADOS	38
4.1	População do estudo.....	39
4.2	Intervenção coronária percutânea no procedimento índice.....	41
4.3	Imagens basais.....	42
4.4	Índices basais de VH-IVUS da árvore coronária proximal.....	43

4.5	Seguimento clínico e eventos cardíacos adversos	44
4.6	VH-IVUS seriado e variações na carga e na composição da aterosclerose	49
4.7	Remodelamento vascular e composição do ateroma.....	56
5	DISCUSSÃO	71
5.1	Predição de Eventos	72
5.2	Variação dos componentes da placa	74
5.3	Composição do ateroma e remodelamento da coronária	82
5.4	Limitações desse estudo	89
6	CONCLUSÕES	92
7	ANEXOS	94
7.1	Anexo A.....	95
7.2	Anexo B	96
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97

APÊNDICES

Atividade acadêmica relacionada ao desenvolvimento da tese

LISTAS

Lista de Símbolos

%	porcentagem
<	menor que
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
kg	quilograma
g	grama
mg	miligrama
ng	nanograma
pg	picograma
m	metro
cm	centímetro
mm	milímetro
µm	micrometro
l	litro
ml	mililitro
dl	decilitro
h	hora
min	minuto
s	segundo
UI	unidade internacional

Lista de Figuras

Figura 1 – Diagrama ilustrativo do desenho desse estudo.	17
Figura 2 – Dispositivos utilizados para aquisição das imagens de VH-IVUS.	22
Figura 3 – Ilustração das características da aquisição de imagens de VH-IVUS.	24
Figura 4 – Análise das imagens de VH-IVUS através do programa <i>PcVH 2.2</i>	27
Figura 5 – Características e parâmetros avaliados no reestudo com VH-IVUS.	32
Figura 6 – Ilustração dos parâmetros utilizados para avaliar o remodelamento arterial.	35
Figura 7 – Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de eventos cardíacos adversos maiores.	47
Figura 8 - Caso ilustrativo de remodelamento negativo com incremento de cálcio.	53
Figura 9 – Gráficos de correlação entre as variações nos parâmetros geométricos do vaso medidos por VH-IVUS: análise por segmentos arteriais.	58
Figura 10 – Bland-Altman da variação de membrana elástica externa: análise por segmentos arteriais.	60
Figura 11 – Quantidade basal de componentes não-calcificados da placa e a variação observada no tamanho do vaso no reestudo.	61
Figura 12 – Características basais do ultrassom intracoronário em escala de cinza dos segmentos que apresentaram no reestudo resposta de remodelamento vascular expansiva versus aqueles com resposta constrictiva.	65
Figura 13 – Características basais da composição da placa pelo ultrassom intracoronário com histologia virtual dos segmentos que apresentaram no reestudo resposta de remodelamento vascular expansiva versus aqueles com resposta constrictiva.	66
Figura 14 – Comparação entre as variações nos parâmetros geométricos do vaso entre os segmentos que apresentaram no reestudo resposta de remodelamento vascular expansiva versus aqueles com resposta constrictiva.	67
Figura 15 – Comparação entre as variações na composição da placa entre os segmentos que apresentaram no reestudo resposta de remodelamento vascular expansiva versus aqueles com resposta constrictiva.	68
Figura 16 – Comparação da distribuição do tipo de resposta de remodelamento vascular observada nos segmentos arteriais de pacientes diabéticos versus de não-diabéticos.	69
Figura 17 – Variação na composição da placa aterosclerótica em pacientes diabéticos versus não-diabéticos.	70

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características clínicas basais dos pacientes	40
Tabela 2 – Características laboratoriais basais dos pacientes.....	41
Tabela 3 – Características dos vasos analisados por ultrassom intracoronário com histologia virtual (VH-IVUS) no procedimento index	42
Tabela 4 – Índices de aterosclerose da árvore coronária proximal (VH-IVUS)	44
Tabela 5 – Medicações em uso no último seguimento ambulatorial.....	45
Tabela 6 – Descrição dos eventos cardíacos adversos maiores por paciente	46
Tabela 7 – Índices ultrassonográficos de aterosclerose da árvore coronária proximal para predição da ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores.....	48
Tabela 8 – Características basais dos pacientes submetidos e dos não submetidos a reestudo com VH-IVUS.....	50
Tabela 9 – Perfil das artérias submetidas a reestudo com VH-IVUS.....	51
Tabela 10 – Variações nos parâmetros geométricos do vaso obtidos através de VH-IVUS seriado: análise por artéria	52
Tabela 11 – Variações nos componentes da placa aterosclerótica obtidos através de VH-IVUS seriado: análise por artéria	54
Tabela 12 – Variações nos parâmetros geométricos do vaso e na composição do ateroma através de VH-IVUS seriado: análise por segmentos arteriais	55
Tabela 13 – Correlação entre variação de volume indexado da membrana elástica externa e parâmetros de VH-IVUS basal: análise por segmentos arteriais....	59
Tabela 14 – Correlação entre variação de volume indexado da membrana elástica externa e características clínico-laboratoriais basais: análise por segmentos arteriais.....	62
Tabela 15 – Características ultrassonográficas basais dos segmentos arteriais agrupados de acordo com o tipo de resposta de remodelamento vascular	64
Tabela 16 - Características da intervenção coronária percutânea basal	95
Tabela 17 - Variações nos parâmetros de VH-IVUS seriado: análise por paciente	96

RESUMO

Falcão, BAA. Seguimento tardio de indivíduos com doença arterial coronária: ultrassom intravascular com histologia virtual para a avaliação das características constitucionais e evolutivas da aterosclerose coronária.[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: As modificações evolutivas e o impacto clínico da composição da aterosclerose coronária em pacientes sob prevenção secundária permanecem pouco conhecidos. O ultrassom intravascular com histologia virtual (VH-IVUS) permite caracterizar *in vivo* tais componentes. Os objetivos desse estudo foram avaliar o papel prognóstico da composição da aterosclerose da árvore coronária proximal, bem como descrever o comportamento dinâmico da placa, explorando a relação entre seus componentes e as alterações geométricas do vaso. **Métodos:** Conduziu-se um estudo prospectivo, observacional e unicêntrico, que incluiu pacientes encaminhados para intervenção coronária percutânea. Durante essa intervenção, realizou-se VH-IVUS tipo “artéria inteira” das três coronárias principais para mensurar os parâmetros geométricos do vaso (luz, membrana elástica externa, placa+média e volume percentual do ateroma) e os componentes das placas (fibrótico, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso). Calculou-se o volume indexado de cada parâmetro por paciente, artéria e subsegmento arterial. Avaliou-se a influência dos volumes indexados da árvore coronária proximal (por paciente), sem considerar a categorização fenotípica das placas, na ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (MACE), definidos como óbito, infarto agudo do miocárdio e revascularização miocárdica não planejada, após 4 anos de seguimento. Em um subgrupo de pacientes, VH-IVUS volumétrico seriado foi realizado para estudar variações do ateroma nas artérias e em seus subsegmentos, testando correlações entre componentes da placa e variações geométricas do vaso. **Resultados:** Foram incluídos 67 pacientes com idade média de $58,9 \pm 9,2$ anos, 66% do sexo masculino, 42% diabéticos, 69% multiarteriais e 45% com síndrome coronária aguda recente. Obtiveram-se imagens de VH-IVUS para 255 artérias. As médias dos volumes indexados basais da árvore coronária proximal, em escala de cinza, foram: luz $8,8 \pm 2,5 \text{mm}^3/\text{mm}$, membrana elástica externa $15,4 \pm 3,5 \text{mm}^3/\text{mm}$ e placa+média $6,6 \pm 2,0 \text{mm}^3/\text{mm}$, com percentual de volume do ateroma de $42,8 \pm 8,9\%$. Quanto aos componentes do ateroma, predominou o fibrótico $2,1 \pm 1,0 \text{mm}^3/\text{mm}$ ($61,8 \pm 6,6\%$), seguido por núcleo necrótico $0,6 \pm 0,4 \text{mm}^3/\text{mm}$ ($16,6 \pm 6,7\%$), fibrolipídico $0,5 \pm 0,3 \text{mm}^3/\text{mm}$ ($14,1 \pm 6,0\%$) e cálcio denso $0,3 \pm 0,2 \text{mm}^3/\text{mm}$ ($7,6 \pm 4,6\%$). Após 4,9 anos (intervalo interquartil: 4,5 – 5,1 anos) sob prevenção secundária, ocorreram MACE em 18 pacientes, a maioria por reestenose. Não houve correlação entre os volumes indexados basais da árvore coronária proximal e a ocorrência de MACE. VH-IVUS seriado, após 20,6 meses (intervalo interquartil: 9,1 – 23,8 meses), foi realizado em 52 pacientes. Nas artérias desses pacientes, houve redução no volume indexado de luz, redução no volume indexado de membrana elástica externa, sem alteração no volume indexado de placa+média ou no percentual de volume do ateroma. Modificações na composição da placa foram observadas, com incremento absoluto e relativo dos componentes cálcio denso ($0,09 \pm 0,21 \text{mm}^3/\text{mm}$ $p < 0,01$; $2,2 \pm 7,1\%$ $p < 0,01$) e núcleo necrótico ($0,13 \pm 0,47 \text{mm}^3/\text{mm}$ $p < 0,01$; $3,0 \pm 10,9\%$ $p < 0,01$), redução relativa do componente fibrolipídico ($-0,05 \pm 0,81 \text{mm}^3/\text{mm}$ $p = 0,37$; $-3,7 \pm 10,3\%$ $p < 0,01$) sem variação do componente fibrótico ($-0,04 \pm 1,00 \text{mm}^3/\text{mm}$ $p = 0,62$; $-1,6 \pm 13,3\%$ $p = 0,12$). Nos subsegmentos arteriais, a composição basal da placa correlacionou-se com a resposta de remodelamento do vaso. A quantidade total de volume indexado basal dos componentes não calcificados correlacionou-se positivamente com a resposta de remodelamento constrictiva do vaso, que ocorreu menos frequentemente em diabéticos e associou-se a maior incremento do componente cálcio denso durante a evolução. **Conclusão:** Em coronarianos sob prevenção secundária, a composição média da aterosclerose na árvore coronariana proximal não se associou a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores. O comportamento dinâmico do ateroma foi compatível com estabilização da doença, ocorrendo variação não significativa na quantidade de placa, redução luminal associada a remodelamento negativo do vaso e modificação nos constituintes da placa com desvio de um “perfil fibrolipídico para um mais calcificado”. A quantidade basal de

componentes não calcificados da placa modulou as alterações geométricas direcionadas para o remodelamento constrictivo do vaso.

Descritores: 1. Aterosclerose 2. Doença da artéria coronariana 3. Placa aterosclerótica 4. Ultrassonografia intravascular 5. Vasos coronários/ultrassonografia 6. Processamento de imagem assistida por computador 7. Remodelação 8. Estudos prospectivos

SUMMARY

Falcão, BAA. *Late outcomes of patients with coronary artery disease: intravascular ultrasound with virtual histology for the assessment of constitutional and follow-up features of coronary atherosclerosis*. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Background: Clinical impact of coronary atherosclerosis composition and their modifications related to secondary prevention remains not well known. Virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) allows *in vivo* characterization of atherosclerotic plaque components. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of atherosclerotic plaque composition of proximal coronary tree and to describe the variations in atherosclerotic plaques, exploring the relations of their components with geometric modifications of the vessel. **Methods:** It was conducted a prospective observational single center study, including patients referred to percutaneous coronary intervention. During the interventional procedure, volumetric three vessel “whole artery” VH-IVUS was performed to measure geometric vessel (lumen, elastic external membrane, plaque+media, percent atheroma volume) and atheroma compositional parameters (fibrotic, fibrolipid, necrotic core, and dense calcium). It was computed the volumetric index of each parameter in patient, artery, and arterial subsegment level. It was tested the prediction value of the volumetric indexes of proximal coronary tree (patient level), disregarding the phenotypical categorization of plaques, in the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) defined by death, acute myocardial infarction, and unplanned myocardial revascularization, after 4 years of follow-up. In a subgroup of patients, serial volumetric VH-IVUS was performed to evaluate the modifications of the atheroma in arteries and their subsegments, testing the correlations between plaque components and geometric variations of the vessel. **Results:** It was included 67 patients with mean age of 58.9 ± 9.2 years-old, 66% male, 42% with diabetes, 69% with multivessel coronary disease, and 45% with recent acute coronary syndrome. VH-IVUS was obtained for 255 arteries. The average of volumetric indexes of proximal coronary tree was: lumen $8.8 \pm 2.5 \text{mm}^3/\text{mm}$; elastic external membrane $15.4 \pm 3.5 \text{mm}^3/\text{mm}$; placa+media $6.6 \pm 2.0 \text{mm}^3/\text{mm}$ and percent atheroma volume $42.8 \pm 8.9\%$. In terms of composition, the predominant component was fibrotic $2.1 \pm 1.0 \text{mm}^3/\text{mm}$ ($61.8 \pm 6.6\%$), followed by necrotic core $0.6 \pm 0.4 \text{mm}^3/\text{mm}$ ($16.6 \pm 6.7\%$), fibrolipid $0.5 \pm 0.3 \text{mm}^3/\text{mm}$ ($14.1 \pm 6.0\%$) and dense calcium $0.3 \pm 0.2 \text{mm}^3/\text{mm}$ ($7.6 \pm 4.6\%$). After a 4.9-year (interquartile interval: 4.5 – 5.1) follow-up, MACE occurred in 18 patients, mainly motivated by stent reestenosis. There was no correlation between baseline volumetric indexes of proximal coronary tree and the occurrence of MACE. Serial VH-IVUS, after 20.6 months (interquartile interval: 9.1 – 23.8 months), was performed in 52 patients. In arterial level, there was decrease in lumen index volume, reduction in elastic external membrane index volume, with no variation in placa+media index volume and percent atheroma volume. Changes in plaque composition were observed, with increase in absolute and relative dense calcium ($0.09 \pm 0.21 \text{mm}^3/\text{mm}$ $p < 0.01$; $2.2 \pm 7.1\%$ $p < 0.01$) and necrotic core ($0.13 \pm 0.47 \text{mm}^3/\text{mm}$ $p < 0.01$; $3.0 \pm 10.9\%$ $p < 0.01$), relative decrease in fibrolipid ($-0.05 \pm 0.81 \text{mm}^3/\text{mm}$ $p = 0.37$; $-3.7 \pm 10.3\%$ $p < 0.01$), and no modification in fibrotic component ($-0.04 \pm 1.00 \text{mm}^3/\text{mm}$ $p = 0.62$; $-1.6 \pm 13.3\%$ $p = 0.12$). In arterial subsegment level, baseline plaque composition correlated with remodeling response of the vessel. Total index volume of non-calcified plaque components positively correlated with a trend toward constrictive remodeling of the vessel, which occurred less frequently in diabetic patients and was associated with greater increase in dense calcium component. **Conclusion:** In patients with coronary artery disease treated with secondary prevention strategies, mean atherosclerotic plaque composition of the proximal coronary tree was not able to predict major adverse cardiac events. Dynamic behavior of atheroma in these patients was compatible with disease stabilization, related to quantitative plaque steadiness, lumen reduction associated with constrictive remodeling of the vessel, and modifications of plaque components with shifting from “fibrolipid to more calcified profile”. Total non-calcified plaque components modulated geometric modifications toward constrictive remodeling of the vessel.

Keywords: 1. Atherosclerosis 2. Coronary artery disease 3. Plaque, Atherosclerotic 4. Intravascular ultrasonography 5. Coronary vessel/ultrasonography 6. Computer-assisted image processing 7. Remodeling 8. Prospective studies

1 INTRODUÇÃO

1.1 Relevância do problema

A doença arterial coronária representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo ^{1,2}. A intervenção coronária percutânea revolucionou o tratamento da doença, porém a despeito das estratégias atuais de prevenção secundária, os pacientes submetidos à angioplastia coronariana apresentam uma taxa relativamente elevada de novos eventos miocárdicos isquêmicos, com impacto prognóstico ^{3, 4}. Cerca de metade desses eventos são atribuídos à recorrência da obstrução luminal na artéria-tratada e a outra metade decorre de lesões residuais ou da progressão da aterosclerose em outros sítios ⁵⁻⁷. Apesar dos fatores de risco cardiovasculares conhecidos, a capacidade de predição da progressão da doença aterosclerótica coronária e da ocorrência de eventos cardíacos isquêmicos nesses pacientes ainda é bastante limitada ⁸.

1.2 Características histopatológicas da placa versus risco cardiovascular

A aterosclerose coronária é atualmente compreendida como uma doença inflamatória, crônica e progressiva, de natureza dinâmica, caracterizada pela formação de placas ateromatosas, compostas por lipídios, células inflamatórias, células musculares lisas e tecido conectivo, que produzem espessamento na camada íntima do vaso, com disfunção endotelial, estresse oxidativo e predisposição a aterotrombose ⁹⁻¹². As formas clínicas agudas da doença, que são as mais graves e pouco previsíveis, decorrem habitualmente de obstrução luminal relacionada à formação aguda de trombo, assestado em uma placa aterosclerótica rota, que nem sempre produzia obstrução significativa antes do evento agudo ¹³⁻¹⁵. Estudos anatomopatológicos, de natureza

transversal, descreveram diferentes tipos histológicos de placas e identificaram características fenotípicas das placas relacionadas aos eventos coronários fatais, tais como grande quantidade de núcleo necrótico, capa fibrosa fina e inflamada, pouca quantidade de células musculares lisas e a presença de neovascularização dentro do núcleo necrótico ¹⁶⁻¹⁸.

1.3 Ultrassom intracoronário – quantificação da aterosclerose *in vivo*

Até o início da década de 90, a avaliação *in vivo* do comportamento da aterosclerose coronariana restringia-se a análise das modificações luminiais quantificadas pela coronariografia, que sofriam de graves imprecisões relacionadas à impossibilidade de mensurar o efeito do remodelamento vascular ^{19, 20}. O advento do ultrassom intracoronário em escala de cinza permitiu avaliar *in vivo* características morfológicas importantes das placas ateroscleróticas como a quantidade absoluta e relativa de placa ^{21, 22}, o grau de remodelamento arterial ²³, a presença de rotura na placa ²⁴ e a presença de calcificação ²⁵. Foram descritas várias características ultrassonográficas de vulnerabilidade da placa como padrão excêntrico, presença de conteúdo hipocogênico, remodelamento positivo do vaso (acúmulo de placa com expansão do vaso, sem comprometimento da luz), presença de trombo, comprimento longo da placa, redução luminal e padrão de calcificação pontilhado ²⁶⁻³⁰. Através de estudos com ultrassom intracoronário em escala de cinza seriado observou-se relação entre o grau de progressão ultrassonográfica da aterosclerose coronária e os preditores de risco da doença cardiovascular ³¹⁻³⁵. Mais ainda, observou-se relação entre a carga aterosclerótica coronária global, sua progressão e o risco para eventos cardíacos adversos maiores, em especial, necessidade de revascularização miocárdica ³⁶.

Posteriormente, grandes estudos, com ultrassom intracoronário em escala de cinza volumétrico seriado, documentaram a natureza dinâmica da doença, demonstrando que o tratamento intensivo com estatinas foi capaz de promover estabilização ou mesmo discreta regressão do volume de ateroma nas coronárias ^{37, 38}. Intrigantemente, a despeito de pequenas variações quantitativas no volume de ateroma observadas nesses estudos, verificou-se marcante redução na ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores, relacionada ao tratamento intensivo com estatinas ³. É possível que esse efeito benéfico se relacione a outros mecanismos como variações qualitativas, relacionadas à composição das placas, ao lado de alterações geométricas do vaso, como o remodelamento arterial. Essa hipótese foi reforçada pela evidência de aumento na hiperecogenicidade da placa aterosclerótica associada ao tratamento intensivo com estatinas, que foi quantificada através de análises computacionais com ultrassom em escala de cinza. Entretanto, embora o ultrassom intracoronário em escala de cinza permita a quantificação geométrica acurada, em tempo real e alta resolução, das dimensões da luz, da membrana elástica externa e da placa ^{21, 22}, apresenta limitações significativas para caracterização dos constituintes da placa ³⁹.

1.4 Histologia virtual – composição do ateroma *in vivo*

A análise espectral do sinal de radiofrequência do ultrassom solucionou algumas das limitações do ultrassom intracoronário em escala de cinza convencional para caracterizar a composição da placa ³⁹⁻⁴¹. A capacidade dessa nova técnica em identificar os componentes da placa aterosclerótica foi demonstrada em espécimes de autópsias de artérias coronárias ³⁹ e validada através de estudos com aterectomia direcional ⁴². Diferentes métodos matemáticos têm sido utilizados para análise do sinal de

radiofrequência do ultrassom, sendo o modelo de autorregressão, chamado de histologia virtual (Volcano, Rancho Cordova, CA, EUA), o mais utilizado ⁴⁰. Nessa técnica ultrassonográfica, o resultado da análise do sinal de radiofrequência é revelado através de um mapa de cores codificadas, representando a composição da placa, que é superimposto a imagem ultrassonográfica em escala de cinza ⁴³. Através da histologia virtual, os componentes da placa são categorizados em quatro tipos com elevada acurácia frente aos achados biológicos: fibrótico (acurácia de 87,1%), fibrolipídico (acurácia de 87,1%), núcleo necrótico (acurácia de 88,3%) e cálcio denso (acurácia de 96,5%) ⁴².

1.5 Composição da placa versus risco de eventos cardíacos

Alguns estudos, utilizando ultrassom intracoronário com histologia virtual demonstraram relação entre composição do ateroma *in vivo* e fatores de risco cardiovascular. Diabetes e síndrome metabólica associaram-se a maior carga de placa, maior percentual de componente núcleo necrótico e frequência maior de detecção de placas com fenótipo ultrassonográfico compatível com fibroateroma de capa fina (VH-TCFA) ⁴⁴. Pacientes idosos, por sua vez, apresentam mais frequentemente ateromas com maior percentual núcleo necrótico ⁴⁵.

A relação entre os constituintes da placa aterosclerótica e o risco de eventos cardiovasculares após um quadro de síndrome coronária aguda, foi explorada em um estudo prospectivo, utilizando ultrassom intracoronário com histologia virtual ⁵. Esse estudo identificou três características ultrassonográficas localizadas, que foram preditoras da ocorrência de eventos coronários. Duas dessas características foram relacionadas a aspectos geométricos da placa (carga de placa >70% e área luminal

mínima da lesão $<4,0\text{mm}^2$) e a outra característica relacionou-se a composição da placa aterosclerótica (fenótipo ultrassonográfico pela histologia virtual compatível com VH-TCFA).

1.6 Limitações para classificação das lesões e das placas pela histologia virtual

A identificação e a delimitação das lesões e das placas ateroscleróticas coronarianas bem como sua classificação fenotípica, utilizando ultrassom intracoronário com histologia virtual, apresentam limitações importantes, apesar das padronizações atualmente recomendadas ⁴⁶. A definição de lesão coronariana pelo ultrassom intravascular com histologia virtual requer a ocorrência de pelo menos três quadros consecutivos com carga de placa superior a 40% e para definição de uma segunda lesão na mesma artéria, há necessidade de um intervalo entre as lesões, de pelo menos 5mm de coronária sem essa característica. Esses critérios não contemplam como lesão, regiões coronarianas com placas ateroscleróticas de menor grau (inferior a 40% de carga de placa) que também podem ser sítios de progressão de doença e de eventos futuros. Além disso, o critério de delimitação ultrassonográfica de lesão dificulta a interpretação prognóstica do número de lesões. Por vezes, atribui-se a uma coronária difusamente aterosclerótica uma única lesão, que ocupa toda a artéria analisada, enquanto outra coronária acometida em grau bem menos intenso, de forma focal, poderia ser classificada como contendo várias lesões (muito curtas), dificultando análises de risco focalizadas na lesão. Outra dificuldade em se trabalhar com análises de risco focalizadas na lesão, particularmente para estudos com avaliação ultrassonográfica seriada, está no pareamento adequado da lesão nos estudos basal versus de seguimento e na falta de

informação evolutiva de regiões com menor grau de aterosclerose, não categorizadas como lesão no estudo basal. Em relação à classificação fenotípica, a identificação do fenótipo descrito como de maior risco, o fibroateroma de capa-fina, apresenta variabilidade interobservador elevada e pode ter sua classificação facilmente modificada por pequenas variações no traçado manual da área luminal quadro a quadro e pela presença de trombo intraluminal ^{47, 48}.

A avaliação ultrassonográfica intracoronária volumétrica com histologia virtual da “artéria inteira”, apesar de não discriminar locais de risco específicos na coronária, contempla tanto as regiões claramente acometidas como as regiões com menor grau de aterosclerose ou mesmo livres de doença. Além disso, permite maior confiabilidade no pareamento ultrassonográfico para avaliações seriadas e elimina a subjetividade da classificação fenotípica. Observou-se forte correlação entre a medida dos componentes da placa utilizando análises volumétricas do tipo “artéria inteira” e àquelas obtidas através de análises volumétricas da placa ⁴⁹. A análise do tipo “artéria inteira” das regiões proximais da árvore coronária, ameniza a limitação discriminatória de locais específicos de risco, uma vez que contempla na análise a região coronariana mais propensa a presença de placas vulneráveis e a eventos clinicamente significativos ⁵⁰.

1.7 Importância das regiões proximais da árvore coronária

Estudos anatomopatológicos, angiográficos, ultrassonográficos e análises de tomografia de coerência óptica relataram que a aterosclerose coronária ocorre em maior grau nas porções proximais comparadas as porções distais da árvore coronariana. Observou-se também que oclusões coronarianas sintomáticas predominam nas porções proximais e que essa distribuição é relevante, uma vez que infartos agudos do miocárdio

decorrentes de lesões coronarianas proximais estão associados à maior mortalidade intra-hospitalar, em função da maior área de miocárdio afetada ⁵¹. Descreveu-se que 75% das lesões culpadas no infarto agudo do miocárdio com elevação de segmento ST concentram-se nos primeiros 60 mm da árvore coronária ⁵². Wang et al ⁵³ relataram que oclusões coronarianas agudas são preferencialmente localizadas no terço proximal da cada artéria coronária epicárdica principal, observando um gradiente de redução de risco em direção as regiões distais nos três vasos, da ordem de 30% para cada 10mm na artéria descendente anterior, 26% para cada 10mm na artéria circunflexa e 13% para cada 10mm na artéria coronária direita, de tal modo que cerca de 90% das oclusões coronárias concentram-se nos primeiros 40mm das artérias descendente anterior e circunflexa e nos primeiros 80mm da artéria coronária direita. Estudos com ultrassom intracoronariano e tomografia de coerência óptica nos três vasos mostraram que rupturas de placas e fibroateromas de capa fina se distribuem mais difusamente e distalmente na artéria coronária direita em comparação às artérias descendente anterior e circunflexa ^{54, 55}. Recentemente, um estudo prospectivo com VH-IVUS corroborou esses achados, verificando que a carga de placa absoluta e relativa, o número de lesões, o percentual de componente núcleo necrótico e o número de placas com fenótipo de VH-TCFA é maior no terço proximal, intermediário no terço médio e menor no terço distal da árvore coronária, exceto para a artéria coronária direita, onde as placas com características de alto risco têm uma distribuição longitudinal mais homogênea ⁵⁰. Diante desses aspectos, é possível que a análise da composição média da aterosclerose na árvore coronária proximal permita identificar pacientes sob maior risco para eventos isquêmicos clinicamente importantes.

1.8 VH-IVUS seriado - variações na carga e na composição da aterosclerose

Em adição à avaliação da influência da composição da aterosclerose sobre a ocorrência de desfechos clínicos, o estudo do comportamento ultrassonográfico da carga e da composição da aterosclerose assume extrema importância uma vez que além de representar um desfecho substituto robusto para progressão e regressão da doença, esse conhecimento oferece a possibilidade de avançar na compreensão fisiopatológica da doença coronária bem como pode auxiliar na interpretação dos mecanismos de ação dos diversos medicamentos utilizados no seu tratamento ⁵⁶.

1.8.1 Modificações nos constituintes da placa

Recentemente alguns estudos avaliaram o comportamento evolutivo dos componentes da placa aterosclerótica coronária, utilizando ultrassom intracoronário com histologia virtual seriado para comparar efeito de drogas hipolipemiantes.

Hong et al ⁵⁷ compararam o efeito de duas estatinas (sinvastatina ou rosuvastatina) sobre a evolução de placas ateroscleróticas pouco obstrutivas, utilizando ultrassom intracoronário com histologia virtual, em 100 pacientes. Esse estudo avaliou apenas segmentos de 10mm centralizados no ponto de área luminal mínima da lesão e selecionou um quadro a cada 1mm para análise. Considerando todos os pacientes incluídos, houve redução no volume total do componente núcleo necrótico e aumento no volume total do componente fibrolipídico das lesões, após um ano de tratamento com estatinas. Entretanto, essas variações não foram reproduzidas em outros estudos.

Nasu et al ⁵⁸ relataram que após um ano de tratamento com fluvastatina, obtendo-se LDL colesterol médio de 98mg/dL, houve regressão da placa, com redução do volume da membrana elástica externa, sem variação da luz. Observaram através de análises dos

componentes da placa que a redução no volume total deveu-se a redução significativa no volume do componente fibrolipídico, com desvio para uma placa de morfologia mais fibrótica. Esse comportamento diferiu nos pacientes sem tratamento com estatina, nos quais apesar de também não ter havido variação no volume de placa, observou-se incremento no volume do componente fibrolipídico. Além disso, nos pacientes sem tratamento com estatina, e não naqueles tratados com fluvastatina, houve incremento dos componentes cálcio denso e núcleo necrótico.

Recentemente, outro estudo utilizando ultrassom intracoronário com histologia virtual seriado em 164 pacientes, mostrou resultados diferentes. Esse estudo comparou o efeito de duas estatinas (pitavastatina e pravastatina) sobre variações no volume e na composição de lesões ateroscleróticas, após 8 meses de tratamento, conseguindo um taxa de reestudo ultrassonográfico de cerca de 72%. Incluiu pacientes submetidos à angioplastia coronária e analisou somente lesões residuais localizadas na artéria-alvo. Observou-se, para ambos os tratamentos, redução na quantidade de componente fibrolipídico e aumento na quantidade do componente calcífico. No grupo de pacientes tratados com pravastatina, houve também aumento no componente núcleo necrótico⁵⁹.

Esses resultados conflitantes podem decorrer de vários fatores e até o momento não há consenso em relação ao comportamento evolutivo dos componentes da placa aterosclerótica em pacientes sob prevenção secundária.

1.8.2 Componentes da placa e as alterações geométricas do vaso

Além dos componentes da placa, as alterações geométricas do vaso, em especial o remodelamento arterial parecem desempenhar um papel prognóstico importante. A capacidade das artérias coronárias expandirem seu tamanho durante a fase inicial de progressão da placa aterosclerótica, preservando sua luz, foi descrita por Glagov e é

denominada remodelamento expansivo ou positivo ¹⁹. Esse tipo de resposta foi inicialmente considerado como uma resposta favorável, diante da preservação da luz, entretanto posteriormente identificou-se o remodelamento positivo como uma das características importantes de vulnerabilidade da placa ⁶⁰. O fenômeno oposto de encolhimento ou constricção do vaso, conhecido como remodelamento negativo, foi observado inicialmente em pacientes com reestenose após angioplastia convencional e posteriormente foi relatado em alguns estudos com estatinas e outras drogas ^{61, 62}. O conceito atual é o de que as alterações de remodelamento vascular não sejam apenas um fenômeno passivo, compensatório às variações na quantidade de placa, mais sim de que sejam moduladas por fatores independentes como *shear stress* ⁶³ e atividade inflamatória local e de que representem um importante determinante das manifestações clínicas da doença aterosclerótica ⁶⁴.

A relação entre composição da placa aterosclerótica e remodelamento arterial tem sido sugerida a partir de diversas evidências. Estudos anatomopatológicos demonstraram que lesões com remodelamento positivo contêm maiores núcleos lipídicos e mais frequentemente apresentam-se fenotipicamente como fibroateromas ⁶⁵, ⁶⁶. Essa descrição é corroborada por achados de angioscopia, mostrando que placas amareladas (ricas em lipídios) exibem mais frequentemente remodelamento positivo ⁶⁷, e por achados de ultrassom intracoronário em escala de cinza que descreveram que lesões com remodelamento positivo possuem maior carga de placa, são mais frequentemente encontradas em pacientes com síndrome coronária aguda ⁶⁴ e se relacionam com marcadores inflamatórios sistêmicos ⁶⁸. O remodelamento negativo, por sua vez, foi observado em um estudo com perindopril ⁶¹ e em alguns estudos com estatinas ⁶², sendo interpretado como uma resposta vascular relacionada à estabilização da doença, e seu mecanismo ainda é pobremente conhecido. Poucos estudos, utilizando

VH-IVUS, exploraram a relação entre a composição da placa aterosclerótica e o remodelamento arterial, mostrando resultados conflitantes⁶⁹⁻⁷¹.

Apesar do conceito de remodelamento arterial ser dependente de tempo e traduzir uma variação dinâmica no tamanho do vaso em regiões de desenvolvimento de placas ateroscleróticas, os estudos anatomopatológicos e a maioria dos estudos ultrassonográficos que avaliaram esse fenômeno, utilizaram um critério estático, transversal, conhecido como índice de remodelamento, que compara o tamanho do vaso em algum ponto da lesão com o tamanho do vaso em uma referência supostamente “sadia”⁷². No entanto, em muitos casos, o ponto de referência “sadia” contém doença aterosclerótica e a ocorrência de remodelamento nesse local representa uma limitação importante para utilização desse índice⁷³. Avaliações seriadas com ultrassom intracoronário oferecem a possibilidade de estudar *in vivo* o remodelamento arterial de forma sequencial, mensurando diretamente as variações do tamanho do vaso ocorridas em um intervalo de tempo. Essa forma de avaliação seriada tem sido recomendada por consenso de especialistas em ultrassom intravascular⁷⁴ e foi comparada ao critério estático de índice de remodelamento, observando-se diferenças importantes⁷³. A influência da composição da placa sobre a ocorrência de remodelamento vascular avaliado de forma seriada ainda é muito pouco conhecida.

1.9 Justificativas para esse estudo

É no contexto do exposto, resumido abaixo, que se insere o presente estudo:

1. Risco relativamente elevado de novos eventos isquêmicos após intervenção coronária percutânea, a despeito da terapêutica atual de prevenção secundária;
2. Capacidade limitada de predição de risco dos eventos, principalmente daqueles relacionados à progressão da aterosclerose;
3. Discrepância entre pequenas variações quantitativas no volume do ateroma e a marcante redução no risco cardiovascular associada às estatinas, sugerindo a investigação de outros mecanismos para explicar o benefício dessa terapia, como variações qualitativas da placa e alterações geométricas de remodelamento vascular;
4. Evidências *in vivo*, relacionando a composição das placas ateroscleróticas e o risco de eventos cardiovasculares, restritas a análises utilizando a classificação fenotípica ultrassonográfica da placa, que apresenta limitações práticas quando comparadas a análises do tipo “artéria inteira”;
5. Importância da árvore coronária proximal, como sítio de maior concentração de placas com características de alto risco e sítio de maior ocorrência de eventos isquêmicos importantes, gerando a hipótese de que a composição média da aterosclerose nessa região pudesse discriminar a ocorrência de eventos
6. Importância em se conhecer as modificações da composição da aterosclerose coronária e a relação entre os componentes da placa e as alterações geométricas de remodelamento arterial para avançar na compreensão fisiopatológica da doença.

2 OBJETIVOS

1. Avaliar a influência da composição média da aterosclerose na árvore coronária proximal sobre a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores, em coronarianos sob prevenção secundária no “mundo real”;
2. Analisar o comportamento dinâmico dos componentes da aterosclerose coronária no contexto da prevenção secundária no “mundo real” e explorar a relação entre a composição do ateroma e as alterações geométricas evolutivas do vaso, particularmente o remodelamento arterial.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Trata-se de um estudo prospectivo, unicêntrico e aberto, desenhado para avaliar o valor prognóstico da composição da aterosclerose na árvore coronária proximal sobre a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores, bem como analisar o comportamento dinâmico dos constituintes da placa aterosclerótica e a influência da composição da placa sobre as alterações geométricas evolutivas do vaso, particularmente o remodelamento arterial, em uma população de coronarianos sob estratégias de prevenção secundária de “mundo real”, utilizando ultrassom intracoronário com histologia virtual seriado (figura 1).

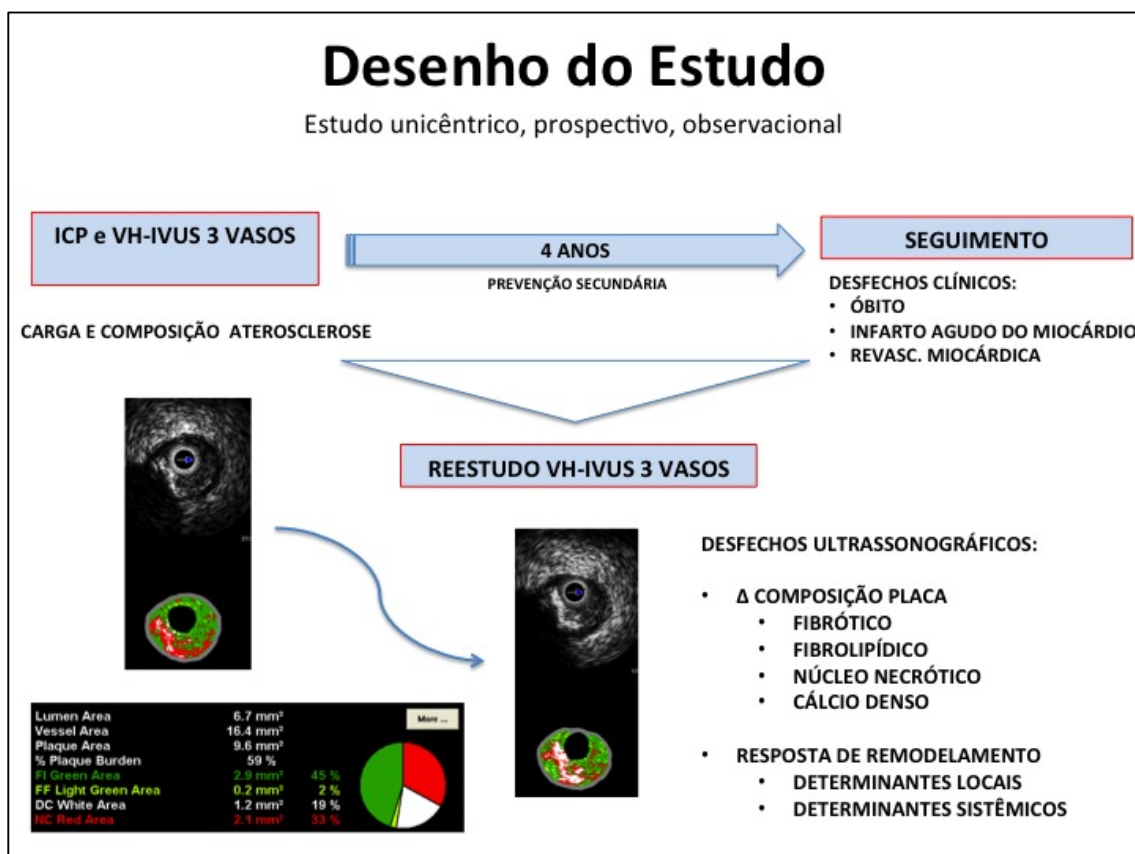


Figura 1 – Diagrama ilustrativo do desenho desse estudo.

ICP = intervenção coronária percutânea; VH-IVUS = ultrassom intracoronário com histologia virtual.

Esse estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Todos os participantes receberam informações sobre os procedimentos, concordaram de livre arbítrio em participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelas comissões de ética do Instituto do Coração e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população desse estudo foi selecionada a partir de uma amostra de pacientes, portadores de doença aterosclerótica coronariana, que por indicação clínica foram encaminhados para intervenção coronária percutânea, para tratamento de uma ou mais lesões obstrutivas, no período de novembro de 2006 a dezembro de 2008, no serviço de Hemodinâmica do Instituto do Coração – HCFMUSP. Foram selecionados todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão abaixo e que concordaram em serem submetidos ao estudo, durante o referido período.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes que apresentassem pelo menos uma artéria coronária de grande importância sem intervenções prévias e sem indicação atual de intervenção, cuja anatomia era favorável para realização de estudo ultrassonográfico intravascular. Com a intenção de selecionar pacientes de risco mais elevado para ocorrência de eventos coronarianos futuros, foram incluídos somente aqueles que preenchessem pelo menos um dos três critérios abaixo:

1. padrão coronário multiarterial (pelo menos dois vasos com obstrução angiográfica superior a 50% em diâmetro, localizados em territórios coronários distintos);
2. diabetes mellitus (pacientes com diagnóstico prévio da doença em uso de hipoglicemiante oral ou insulina; ou pacientes recém-diagnosticados, utilizando-se para isto o nível de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, aferido em duas ocasiões);
3. história de síndrome coronária aguda de alto risco recente (há menos de 14 dias).

3.2.2 Critérios de Exclusão

As seguintes condições foram consideradas critérios de exclusão:

1. Critérios clínicos: infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST com menos de 72h de evolução, instabilidade hemodinâmica, fração de ejeção $< 30\%$, creatinina sérica $> 2,0$ mg/dL, alergia a contraste iodado, contraindicação para uso de aspirina ou tienopiridínicos e impossibilidade de ser acompanhado ambulatorialmente do Instituto do Coração.
2. Critérios relacionados ao procedimento: insucesso da intervenção coronária percutânea ou instabilidade clínica durante o procedimento;
3. Critérios relativos ao método de imagem: exame de ultrassom intracoronário sem sucesso ou com baixa qualidade de imagem para todos os vasos analisados.

3.3 PROCEDIMENTO ÍNDICE

3.3.1 Preparo dos pacientes

Todos os pacientes fizeram uso oral de ácido acetilsalicílico (ataque-300mg e manutenção-200mg) e de clopidogrel (ataque-300mg e manutenção-75mg) antes do procedimento. Coletou-se amostras de sangue para dosagem exames laboratoriais pré-intervenção. Para a angioplastia, recomendou-se período de jejum de 4h e obteve-se acesso venoso para hidratação e infusão de medicações. Na sala de procedimento, além da monitorização eletrocardiográfica e pressórica invasiva rotineira, foi realizado monitorização eletrocardiográfica adicional, de boa qualidade, transmitida diretamente para o console de ultrassom de forma a assegurar o sincronismo eletrocardiográfico essencial para aquisição das imagens ultrassonográficas de histologia virtual.

3.3.2 Cuidados durante o procedimento

Na maior parte dos casos, realizou-se anestesia local (lidocaína 2%) na região inguinal direita, sem necessidade de sedação do paciente. Foram utilizados introdutores 6F ou 7F, conforme julgamento clínico do operador. Após a obtenção do acesso femoral e a canulação seletiva da artéria coronária, injetava-se vasodilatador intracoronário (nitroglicerina 100-200 μ g) e eram obtidos cineangiogramas basais. Antes de iniciar o procedimento de intervenção, administrava-se heparina não-fracionada (100UI/Kg) por via endovenosa e monitorizava-se o tempo de coagulação ativada, com administração de doses adicionais de heparina conforme necessário. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram utilizados a critério do operador. Após a verificação de tempo de coagulação ativada superior a 250-300s, realizava-se, sempre que possível, a avaliação ultrassonográfica intracoronária das artérias com lesões a serem tratadas,

antes da intervenção propriamente dita. Desse modo, a informação gerada pelo ultrassom intracoronário em escala de cinza esteve disponível para o operador durante a angioplastia e foi utilizada para guiar o implante dos stents. Somente após a angioplastia com sucesso de todas as lesões-alvo, procedia-se à aquisição das imagens ultrassonográficas das demais artérias, que não eram alvo de intervenção. Desse modo, obtiveram-se imagens de ultrassom intracoronário com histologia virtual das três artérias coronárias, tanto das artérias alvo (pré e pós-intervenção) quanto das artérias não submetidas a intervenção para análises ultrassonográficas do tipo “artéria inteira”, e não somente das lesões.

3.3.3 Aquisição das imagens

Para a aquisição de imagens de ultrassom intracoronário, utilizou-se o sistema de ultrassonografia intravascular *In Vision Gold* (Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA, EUA) que permite aquisição simultânea das imagens ultrassonográficas digitalizadas em escala de cinza e pela técnica de histologia virtual. Utilizou-se o cateter de ultrassonografia intracoronária *Eagle Eye® Gold* (Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA, EUA) que consiste de um cateter eletrônico de ultrassom, com 2,9F, frequência de 20MHz, que possui uma série de cristais piezoelétricos na sua extremidade distal, os quais são ativados sequencialmente para a obtenção das imagens. Esse cateter não possui bainha protetora, sendo introduzido na artéria coronária através de sistema de rápida troca, compatível com fio-guia 0,014”. Após o reconhecimento do cateter pelo console, realizava-se a subtração do *ringdown* (um halo claro em torno do cateter de ultrassom, produzido por oscilações acústicas do transdutor, as quais geram sinais ultrassonográficos de alta amplitude que obscurecem a área em torno do cateter). e o sistema estava pronto para aquisição e gravação das imagens ultrassonográficas

(figura 2). Para tanto, o transdutor do cateter de ultrassom era avançado pelo menos 5 cm distalmente ao óstio da artéria coronária que se desejava avaliar; gravava-se um cineangiocoronariograma com contraste, para se documentar o local de início da aquisição das imagens (ponta do transdutor), e realizavam-se ajustes nos parâmetros da imagem ultrassonográfica em escala de cinza (zoom, ganho, persistência) de modo a melhorar a contrastação e facilitar a interpretação do exame.

Aquisição das Imagens de VH-IVUS

Cuidados no Procedimento:

- HEPARINA NF (TCA>250s)
- NITROGLICERINA i.c. (200mcg)

Momento da Aquisição:

- VASOS-ALVO: PRÉ ATC
- DEMAIS VASOS: APÓS ATC

In-Vision Gold System



Eagle Eye® Gold IVUS Imaging Catheter



Technical Specifications					
Compatible Guide Catheter	Compatible Guide Wire	Outer Shaft Diameter	Scanner Diameter	Imaging Diameter	Working Length
5F	0.014"	2.9F	3.5F	1.6mm	150cm



CATETER ELETRÔNICO 20MHz



PULLBACK 0,5mm/s

Figura 2 – Dispositivos utilizados para aquisição das imagens de VH-IVUS.

VH-IVUS = ultrassom intracoronário com histologia virtual.

Antes de iniciar a aquisição, checava-se a qualidade do sinal eletrocardiográfico, uma vez que para a geração das imagens de histologia virtual, o sistema captura as imagens em escala de cinza mais próximas temporalmente aos picos de onda R (taxa de aquisição de 1 quadro/batimento cardíaco) para análise do sinal de radiofrequência e

geração das informações sobre a composição da placa naquele quadro. A retirada do cateter foi realizada, utilizando o dispositivo *R100* (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA), através de recuo automático com velocidade de 0,5 mm/segundo, permitindo mensurar dimensões vasculares no eixo longitudinal e obter aferições volumétricas, através da interpolação dos quadros. Cada quadro ultrassonográfico representa um corte tomográfico seccional da artéria coronária com espessura de 100 μ m (eixo z), resolução axial de 250 μ m (eixos x e y) e o intervalo de distância entre os cortes, com essa técnica, é de aproximadamente 0,4mm, dependendo da frequência cardíaca do paciente. Uma vez iniciado o processo de retirada e constatado o deslocamento efetivo do cateter, ativava-se a gravação das imagens. O sistema permitia a gravação de três “*videoloops*” por arquivo, sendo possível gravar três minutos de retirada por “*videoloop*” (equivalente a 6cm de artéria), a uma taxa de aquisição de 10 quadros/segundo (1800 quadros/*videoloop*) (figura 3). Ao concluir a aquisição, arquivavam-se as imagens de ultrassom em escala de cinza (formato DICOM) e de histologia virtual, em CD-R (escala de cinza) e DVD-R (histologia virtual), para posterior análise.

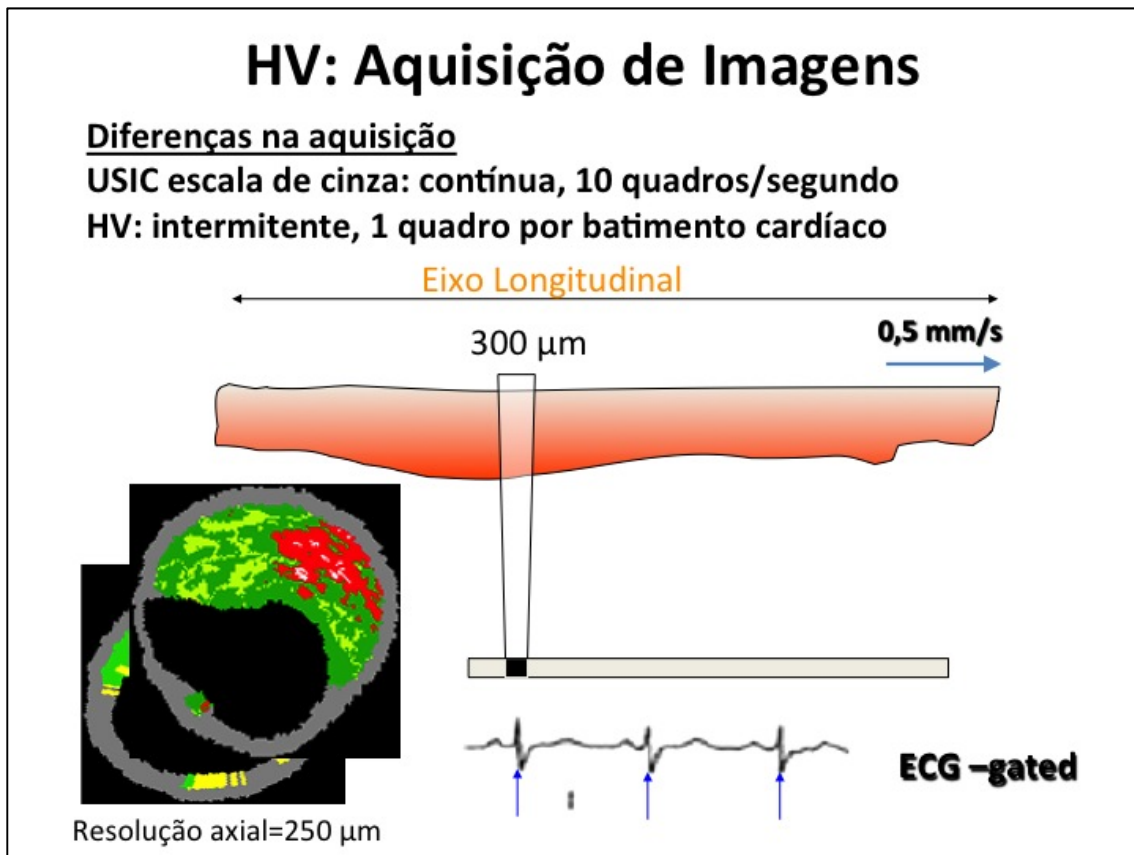


Figura 3 – Ilustração das características da aquisição de imagens de VH-IVUS.

USIC = ultrassom intracoronário em escala de cinza; HV = histologia virtual.

3.4 ANÁLISE DAS IMAGENS

As imagens de ultrassonografia intracoronária com técnica de histologia virtual foram analisadas *off-line*, utilizando o programa *PcVH 2.2* (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA). Esse processo foi realizado por analistas experientes em ultrassom intracoronário, cegos em relação ao quadro clínico e a evolução dos pacientes. As imagens da coronariografia e do ultrassom intracoronário em escala de cinza foram consultadas para auxiliar na identificação de referências anatômicas e para facilitar a correção manual dos contornos vasculares, traçados de forma semiautomática, quadro a quadro.

3.4.1 Limites da placa - IVUS em escala de cinza versus VH-IVUS

A delimitação da placa aterosclerótica através do ultrassom intracoronário com histologia virtual difere daquela utilizada para o ultrassom intracoronário em escala de cinza. Em ambos os métodos, o traçado interno para delimitação da placa, localiza-se na fronteira entre a luz e a camada íntima. Entretanto, o traçado externo para delimitação da placa difere entre os métodos. O ultrassom em escala de cinza delimita externamente a placa, pela membrana elástica externa, estrutura que separa a camada média da camada adventícia do vaso, portanto computa a camada média como parte da área de placa. Diferentemente, o ultrassom intracoronário com histologia virtual, exclui a camada média da área de placa. Diante dessa diferença, a placa aterosclerótica aferida pelo ultrassom em escala de cinza será denominada placa+média, enquanto a aferida pela histologia virtual será referida apenas como placa.

3.4.2 Análise das dimensões vasculares e da aterosclerose coronária - VH-IVUS

A análise das imagens de ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual realizadas com o programa *PcVH2.2* (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA) constava de alguns passos. Uma vez iniciado o programa, era necessário abrir o caso arquivado (previamente extraído do console de ultrassom e gravado em um DVD avulso) e selecionar o “*videoloop*” que continha a região de interesse a ser analisada. Após isto, o primeiro passo era selecionar o segmento da artéria a ser analisado com o auxílio da visão do eixo longitudinal, solicitando-se ao programa que realizasse o traçado automático das bordas do vaso (contornos da luz e da região delimitada pela membrana elástica externa, referida como contorno do vaso). Após essa identificação

automática, realizava-se a revisão e a correção manual, quadro a quadro, dos contornos vasculares, conforme critérios padronizados ⁴⁶. Para este fim, utilizou-se recursos de ampliação da imagem (*zoom in*) e de edição de contornos vasculares individuais (*lumen on/off* e *vessel on/off*), além da revisão das imagens de ultrassom em escala de cinza (estáticas e em movimento) e das imagens da coronariografia. Uma vez definidos os contornos vasculares, prosseguia-se com o terceiro passo da análise, que consistia na avaliação da composição absoluta e do percentual dos componentes da placa à histologia virtual no segmento coronário estudado (**figura 4**).

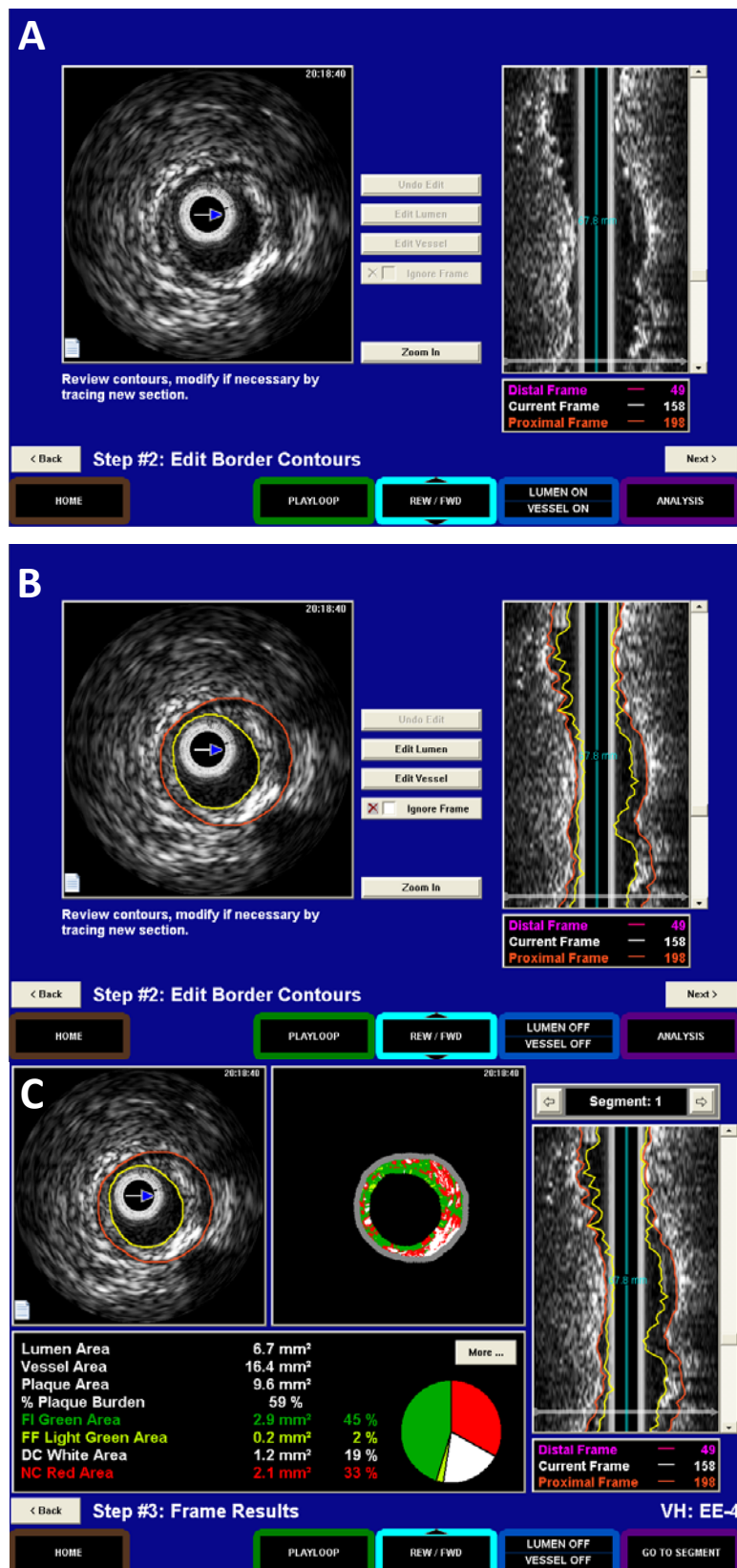


Figura 4 – Análise das imagens de VH-IVUS através do programa *PcVH 2.2*.

Etapas para delimitação dos contornos vasculares: A) Selecionar segmento; B) Editar contornos da luz e da região delimitada pela membrana elástica externa, referida como contorno do vaso; e C) Calcular e exibir a composição da placa à histologia virtual.

Ao término do processo, um arquivo de imagem era gravado, sendo gerada uma planilha de *Excel* em formato “*comma separated values*” (*.csv), contendo as seguintes informações referentes a cada quadro analisado:

- 1) Número do quadro analisado;
- 2) Áreas (mm^2) da luz, dos componentes fibroso, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso e da camada média;
- 3) Diâmetros (mm) da luz (mínimo, máximo e médio) e da região delimitada pela membrana elástica externa, referida como vaso (mínimo, máximo e médio).
- 4) Distância entre os quadros vizinhos (mm) dentro do segmento analisado;

Estes dados permitiram o cálculo, para cada quadro, da área da parede arterial (área do vaso subtraída da área da luz), habitualmente chamada de área de placa+média, e da carga de placa (100 vezes a razão entre a área da parede arterial e a área do vaso); bem como o cálculo da contribuição percentual de cada componente na constituição da placa aterosclerótica (100 vezes a razão entre a área do componente e a área de placa).

Combinando a informação das áreas (mm^2) de cada quadro com a distância entre os quadros vizinhos (mm), o programa calculava, através de interpolação, os volumes (mm^3) da placa aterosclerótica e dos seus diversos componentes para cada segmento arterial avaliado. Esses volumes foram indexados para o comprimento do segmento (volume/comprimento do segmento - mm^3/mm), a fim de permitir comparações entre artérias ou regiões arteriais com extensões diferentes.

3.5 PARÂMETROS ANALISADOS AO VH-IVUS

3.5.1 Índice de aterosclerose da árvore proximal do paciente

Foram calculados índices volumétricos para representar a aterosclerose coronária proximal de cada paciente. Para composição desses índices, foram incluídos os dados ultrassonográficos com histologia virtual da árvore coronária proximal, região onde ocorre a maioria dos eventos coronários agudos clinicamente significativos⁵¹⁻⁵³ e onde se concentram anatomicamente as chamadas placas vulneráveis⁵⁰. Nesse sentido foram incluídos o tronco da artéria coronária esquerda, os 40mm proximais das artéria descendente anterior e da artéria circunflexa, além dos 80mm proximais da artéria coronária direita. Foram calculados índices volumétricos para cada um dos parâmetros ultrassonográficos: luz, vaso (membrana elástica externa), parede arterial (placa+média) e para os quatro componentes da placa (fibrótico, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso). Para o cálculo de cada um dos índices, realizou-se a soma dos volumes do tronco da coronária esquerda e da região proximal das três artérias coronárias para aquele parâmetro, dividido pelo comprimento total da árvore coronária analisada (a soma dos comprimentos do tronco da coronária esquerda e da região proximal das três artérias coronárias analisadas). Além dos índices absolutos de cada componente, foram calculados o percentual de volume do ateroma na árvore proximal (100 vezes o volume de placa+média dividido pelo volume de membrana elástica externa) e os percentuais da composição relativa da aterosclerose da árvore proximal, obtidos a partir da relação entre o volume total de cada componente da placa (fibrótico, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso) e o volume total de placa na árvore coronária proximal.

3.5.2 Volumes indexados por artéria e por segmento

Além dos índices de aterosclerose da árvore proximal, calculados para análise de predição de eventos, foram utilizados os volumes indexados dos parâmetros ultrassonográficos de escala de cinza (luz; membrana elástica externa; placa+média), o percentual de volume do ateroma (100 vezes o volume de placa+média dividido pelo volume de membrana elástica externa), os volumes indexados de cada componente da placa (fibrótico, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso) e os percentuais de cada um desses componentes (100 vezes o volume do componente dividido pelo volume de placa) calculados por artéria e por segmentos arteriais de 10mm seccionados a partir do óstio (salvo o tronco da coronária esquerda, que foi considerado como segmento único, independente do seu comprimento). Esses parâmetros foram utilizados para avaliar as variações da carga e da composição da aterosclerose coronária dos pacientes submetidos a reestudo ultrassonográfico e para analisar as relações entre a composição basal da placa e as alterações geométricas evolutivas de remodelamento arterial das coronárias, que requerem avaliações localizadas ⁶¹.

3.6 SEGUIMENTO CLÍNICO

O seguimento clínico foi realizado no ambulatório do serviço de Hemodinâmica do InCor. Incluiu consultas após 30 dias, seis meses e nove meses do procedimento índice, e a seguir, retornos semestrais até pelo menos 4 anos da inclusão. Durante o acompanhamento, os pacientes receberam tratamento médico, direcionado a prevenção secundária, conforme julgamento clínico. Para fins de análise, foram considerados eventos cardíacos adversos maiores os seguintes eventos ocorridos durante o período de seguimento: 1) óbito, 2) infarto agudo do miocárdio, e 3) nova revascularização

miocárdica. Esses foram classificados como relacionados ou não relacionados à lesão-alvo tratada no procedimento índice.

3.7 REESTUDO COM VH-IVUS

Os pacientes que durante o acompanhamento clínico necessitaram, por indicação médica, de reestudo angiográfico coronariano, foram submetidos sempre que possível a reestudo ultrassonográfico das artérias coronárias com a técnica de histologia virtual. No procedimento de reestudo realizou-se a cineangiocoronariografia nas mesmas projeções utilizadas no procedimento índice. De forma análoga, realizou-se a aquisição de ultrassom intracoronário volumétrico com técnica de histologia virtual de todas as artérias analisadas no procedimento índice, seguindo os cuidados descritos para aquele procedimento, como os relacionados ao preparo do paciente, à anticoagulação e à vasodilatação coronária com nitroglicerina intracoronária. Os reestudos ultrassonográficos foram realizados utilizando-se os mesmos dispositivos empregados no procedimento índice: cateter de ultrassom intravascular *Eagle Eye Gold*, console de ultrassom *In Vision Gold* e dispositivo de *pullback* automático *R100* (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA). Para análise das imagens de ultrassom, o programa *PcVH 2.2* (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA) foi novamente utilizado para delimitação dos contornos vasculares, discriminação da carga e da composição da aterosclerose coronária e geração de dados para análise. As imagens ultrassonográficas da histologia virtual no reestudo foram meticulosamente pareadas com as imagens obtidas no procedimento índice, vaso a vaso e segmento a segmento, utilizando referências anatômicas e ajustes proporcionais, com o auxílio das imagens de coronariografia e de ultrassom intracoronário em escala de cinza. Os mesmos

parâmetros ultrassonográficos, calculados para as diversas artérias no procedimento índice, foram também calculados para as imagens obtidas no reestudo, vaso a vaso, e segmento a segmento, a fim de permitir avaliar o comportamento evolutivo dos parâmetros geométricos da artéria (luz, membrana elástica externa, placa+média, percentual de volume do ateroma) e da composição da aterosclerose coronária (fibrose, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso) (figura 5).

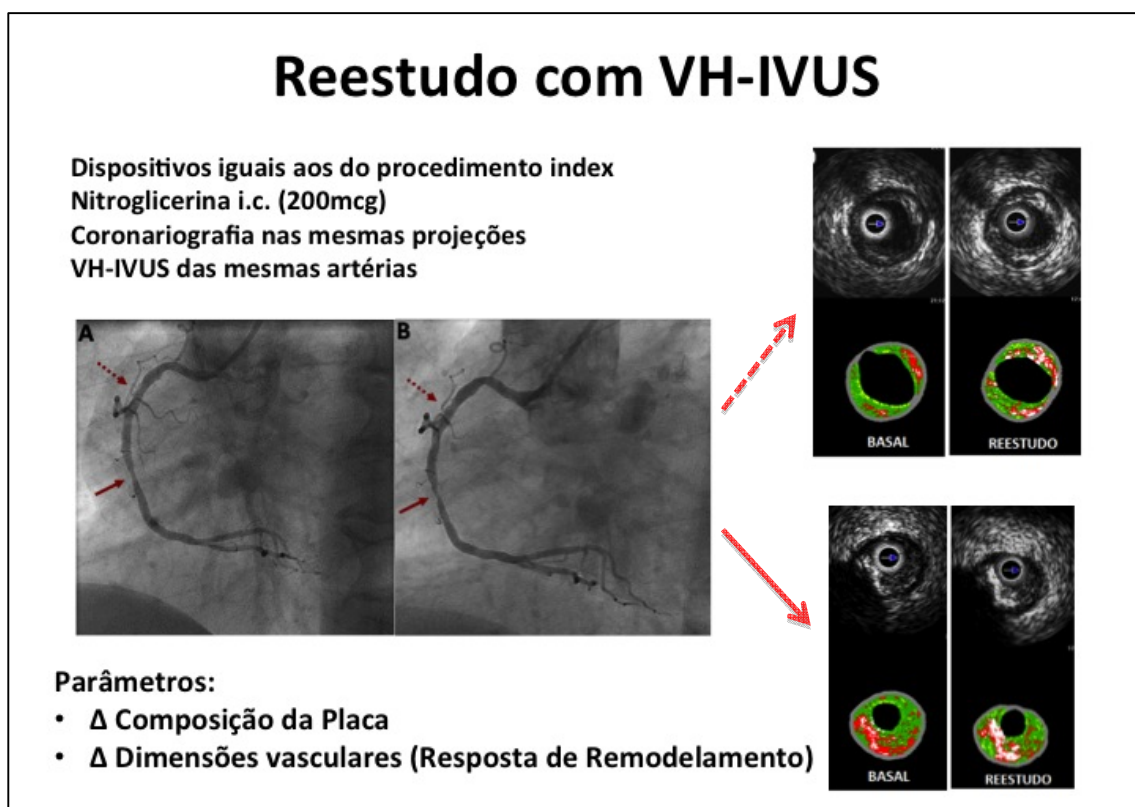


Figura 5 – Características e parâmetros avaliados no reestudo com VH-IVUS.

Exemplifica-se o pareamento metuculoso entre as imagens basais e do reestudo, para as comparações.

3.7.1 Parâmetros para avaliar mudanças na composição da placa

As mudanças na composição da aterosclerose coronária foram avaliadas por artéria, com análises complementares por paciente e por segmentos arteriais. Utilizou-se como parâmetro para análise a diferença absoluta entre o volume indexado de cada componente da placa (fibrose, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso) mensurado no reestudo e o volume indexado do mesmo componente mensurado no exame basal (volume indexado do componente no reestudo subtraído pelo volume indexado do componente no exame basal), bem como a diferença absoluta entre o percentual de volume de placa ocupado por cada componente (fibrose, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso) mensurado no reestudo e o percentual do mesmo componente verificado no exame basal (percentual do volume de placa do componente mensurado no reestudo subtraído pelo percentual do volume de placa do componente mensurado no exame basal).

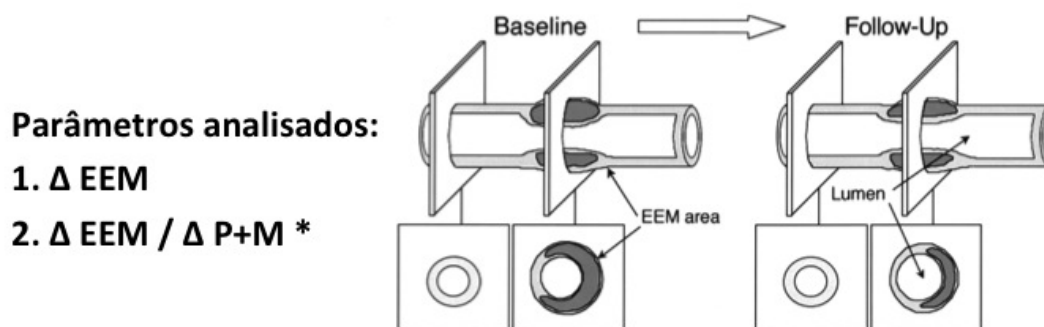
3.7.2 Parâmetros para avaliar a direção do remodelamento arterial

Em relação às alterações geométricas evolutivas da coronária, particularmente o remodelamento arterial, realizou-se a análise primariamente por segmentos arteriais de 10mm, uma vez que o comportamento da resposta de remodelamento vascular parece diferir entre artérias de um mesmo paciente e até mesmo entre regiões diferentes de uma mesma artéria⁶¹. Utilizou-se para essa análise os critérios recomendados pelo *American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement, and reporting of IVUS study*^{74, 75}. Para explorar as alterações de remodelamento arterial calculou-se a variação no volume indexado da membrana elástica externa entre o exame de reestudo e o exame basal

(volume indexado da membrana elástica externa mensurado no reestudo subtraído pelo volume indexado desse parâmetro mensurado no exame basal). A partir dessa diferença, através de análises de correlação e de regressão linear, avaliou-se a influência dos componentes basais da placa aterosclerótica, bem como de características clínicas e laboratoriais sobre as variações da membrana elástica externa (tamanho do vaso).

Considerando que parte das variações observadas no volume indexado da membrana elástica externa seja “passiva”, decorrendo diretamente de variações do volume indexado de placa+média, o remodelamento também foi explorado através de uma fórmula recomendada no mesmo consenso de ultrassom intravascular ^{74, 75}, adaptada por Sipahi ⁷³, para avaliar de forma seriada a direção da resposta de remodelamento da coronária, que permite ajustar a variação no volume indexado da membrana elástica externa para a variação ocorrida no volume indexado da placa+média (figura 6). Desse modo, utilizando medidas seriadas, os segmentos arteriais foram classificados, do ponto de vista da direção da resposta de remodelamento do vaso, como resposta expansiva, resposta constrictiva ou sem resposta significativa. Segmentos com diferentes respostas de remodelamento foram comparados em relação à composição basal do ateroma e em relação às variações na composição da placa observadas na evolução.

Resposta de Remodelamento



Testar correlações entre Remodelamento versus:

1. Composição basal da placa
2. Características clínicas e laboratoriais

* Classificação ajustada para as variações na quantidade de placa

Se houve progressão de placa (P+M no reestudo > P+M no basal):

Razão < 0 – resposta constrictiva

Razão entre 0 e 1 – sem remodelamento significativo

Razão > 1 – resposta expansiva

Se houve regressão de placa (P+M no reestudo < P+M no basal):

Razão < 0 – resposta expansiva

Razão entre 0 e 1 – sem remodelamento significativo

Razão > 1 – resposta constrictiva

Figura 6 – Ilustração dos parâmetros utilizados para avaliar o remodelamento arterial.

Detalhada a classificação da resposta de remodelamento ajustada para as variações de placa. EEM = membrana elástica externa; P+M = placa+média.

3.8 REPRODUTIBILIDADE DAS MEDIDAS

Medidas repetidas por dois analistas experientes em ultrassom intracoronário foram realizadas para 10 artérias, cada uma de um paciente distinto, totalizando 1030 cortes tomográficos de ultrassom intracoronário, aleatoriamente selecionados. O coeficiente de correlação entre as medidas para área luminal foi de 0,95, para área da membrana elástica externa foi de 0,98 e para área de placa+média foi de 0,93. A

diferença observada entre as medidas repetidas para área da luz foi de $0,19 \pm 0,89 \text{mm}^2$ com variabilidade $2,4 \pm 11,4\%$, para área da membrana elástica externa foi de $0,33 \pm 1,10 \text{mm}^2$ com variabilidade de $2,0 \pm 6,8\%$ e para área de placa+média foi de $0,14 \pm 1,11 \text{mm}^2$ com variabilidade de $1,7 \pm 13,4\%$.

3.9 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

No momento da concepção desse estudo, não havia referências consistentes a respeito do comportamento evolutivo da carga e da composição da aterosclerose coronária e sua relação com eventos cardíacos. Dessa forma, esse estudo representou uma análise exploratória, não sendo possível a realização de estimativa relevante de cálculo amostral. Planejou-se incluir pelo menos 60 pacientes para testar as hipóteses. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 21.0 (IBM, SPSS Statistics, EUA). As variáveis categóricas foram expressas como valor absoluto ou proporção. Diferenças entre grupos foram comparadas por teste de quiquadrado ou por teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, conforme apropriado. As variáveis contínuas foram testadas para normalidade e aquelas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão, sendo as demais expressas como mediana e intervalo interquartil. Diferenças entre variáveis contínuas pareadas foram determinadas pelo teste T de Student ou pelo teste de Wilcoxon sign rank, de acordo com a distribuição da variável e análises exploratórias utilizando Bland-Altman foram realizadas. Para testar a correlação entre variáveis contínuas de distribuição normal utilizou-se o teste de Pearson. A identificação de preditores da variação de carga e composição da aterosclerose foi realizada através de análises de regressão linear univariada. A estimativa de eventos foi expressa através curvas de Kaplan-Meier e os

preditores da ocorrência de eventos foram avaliados através de modelos de regressão de Cox.

4 RESULTADOS

4.1 População do estudo

O total de 67 pacientes com características clínicas de alto risco foi incluído nesse estudo, após terem sido submetidos à intervenção coronária percutânea com sucesso, sem programação de intervenção em outras lesões. A idade média dos pacientes era de $58,9 \pm 9,2$ anos, 66% eram do sexo masculino, 42% eram diabéticos, 69% exibiam padrão coronariano multiarterial e 45% se apresentavam com síndrome coronária aguda recente. As demais características clínicas da população, como fatores de risco tradicionais para doença coronária, medicamentos de uso ambulatorial prévio e exames laboratoriais basais estão descritos nas [tabelas 1 e 2](#).

Tabela 1 – Características clínicas basais dos pacientes

Características clínicas basais (N=67)	
Idade (anos)	58,9 ± 9,2
Sexo masculino	44 (66%)
IMC (Kg/m ²)	27,6 ± 4,0
Pressão arterial sistólica (mmHg)	134,8 ± 26,8
Pressão arterial diastólica (mmHg)	81,5 ± 13,3
Índice tornozelo-braquial	1,11 ± 0,15
Apresentação clínica	
Apresentações crônicas (Angina estável/isquemia silenciosa)	37 (55%)
Angina Instável	15 (22%)
IAM sem supra de ST	4 (6%)
IAM com supra de ST	11 (16%)
Padrão arterial	
Uniarterial	22 (31%)
Biarterial	30 (45%)
Triarterial	16 (24%)
Antecedentes	
Diabetes mellitus	28 (42%)
Hipertensão arterial sistêmica	56 (84%)
Hipercolesterolemia ou uso prévio de estatina	47 (70%)
Hipertrigliceridemia	11 (16%)
Tabagismo atual	14 (21%)
História familiar de DAC	16 (24%)
Síndrome Metabólica	30 (45%)
Infarto agudo do miocárdio prévio	26 (39%)
Angioplastia coronária prévia	5 (8%)
Medicações de uso prévio	
Estatina	39 (58%)
AAS	47 (70%)
IECA ou ARA	46 (69%)
Betabloqueador	40 (60%)
Bloqueador de cálcio	14 (21%)
Nitrato	23 (34%)

Dados expressos por média ± desvio padrão para variáveis contínuas ou por frequência absoluta (percentual) para variáveis categóricas. IMC = índice de massa corporal (peso(kg)/[altura(m)]²). IAM = infarto agudo do miocárdio. DAC = doença arterial coronária. IECA = inibidor da enzima de conversão do angiotensinogênio. ARA = antagonista do receptor da angiotensina II.

Tabela 2 – Características laboratoriais basais dos pacientes

Características laboratoriais basais (N=67)	
Colesterol total (mg/dL)	165,0 ± 39,8
LDL-colesterol (mg/dL)	99,9 ± 35,4
Triglicérides (mg/dL)	143,2 ± 72,1
HDL-colesterol (mg/dL)	36,5 ± 10,3
Glicemia de jejum (mg/dL)	106 (91 - 143)
Hemoglobina glicada (%)	6,4 (5,8 - 7,7)
Microalbuminúria (mg/dL)	8,2 (3,2 - 15,6)
Insulina sérica (µUI/mL)	5,13 (2,74 - 10,3)
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 ± 0,2
Clearance de creatinina (ml/min)	74,8 ± 21,5
PCR de alta sensibilidade (mg/L)	2,38 (1,03 - 7,24)
BNP (pg/mL)	67 (18 - 144)
CKMB massa (ng/mL)	3,17 (1,97 - 4,98)
Troponina I (ng/mL)	0,02 (0,02 - 0,42)

Dados expressos por média ± desvio padrão para variáveis contínuas com distribuição normal e por mediana (intervalo interquartil) para variáveis com distribuições não-paramétricas.

4.2 Intervenção coronária percutânea no procedimento índice

Nas intervenções coronárias percutâneas realizadas no procedimento índice, quando foram obtidas as imagens basais de ultrassom intracoronário, foram tratadas 98 lesões em 94 artérias coronárias, utilizando-se predominantemente stents convencionais. Infarto do miocárdio periprocedimento, definido como elevação superior a três vezes o valor de referência da CKMB massa, ocorreu em 13 pacientes (19%). Embora todos os pacientes incluídos tenham sido submetidos à intervenção coronária percutânea com sucesso e não houvesse programação para tratamento de outras lesões, revascularização anatômica completa foi obtida apenas em cerca de um terço dos pacientes. As características da intervenção estão descritas no [Apêndice A](#).

4.3 Imagens basais

As imagens de ultrassom intravascular em escala de cinza e histologia virtual basais puderam ser analisadas em 255 artérias dos 67 pacientes. Conforme planejado, a obtenção dessas imagens limitou-se às porções proximais e médias das artérias coronárias, onde o diâmetro do vaso era suficiente para acomodar o cateter e permitir a aquisição segura de imagens de boa qualidade para interpretação. Os vasos analisados foram bem representativos da árvore coronária e suas características estão descritas na [tabela 3](#).

Tabela 3 – Características dos vasos analisados por ultrassom intracoronário com histologia virtual (VH-IVUS) no procedimento index

Procedimento index - VH-IVUS - Vasos analisados (N=255 artérias)	
Total de artérias analisadas	255
Tronco da artéria coronária esquerda	64 (25%)
Artéria descendente anterior	64 (25%)
Artéria circunflexa	60 (23,5%)
Artéria coronária direita	54 (21%)
Outros ramos significativos	13 (0,5%)
Número de artérias analisadas por paciente	3,81 ± 1,02
Comprimento total de árvore coronária analisada (mm)	9.579,8
Comprimento médio analisado por paciente (mm)	142,9 ± 22,3
Número de vasos-alvo analisados	80 (31%)
Número de artérias sem lesões-alvo analisadas	175 (69%)
Artérias com intervenção prévia	5 (2%)
Artérias sem intervenção prévia	170 (67%)

Dados expressos por média ± desvio padrão para variáveis contínuas ou por frequência absoluta (percentual) para variáveis categóricas.

4.4 Índices basais de VH-IVUS da árvore coronária proximal

Com base na análise da ultrassonografia intravascular volumétrica, foi possível o cálculo nos 67 pacientes dos volumes indexados da aterosclerose na árvore coronária proximal (média ponderada), que levou em consideração o tronco da coronária esquerda e as regiões proximais das três artérias coronárias principais, incluindo as lesões-alvo. A maior parte dos pacientes pode ser representada por todas as três artérias coronárias e cerca de um terço dos casos foi representado por apenas duas artérias. O comprimento total da árvore coronária proximal, utilizado na composição dos índices ultrassonográficos do paciente, foi de 8.344,5mm, com uma média de $124,6 \pm 31,8$ mm por paciente. As médias dos volumes ultrassonográficos indexados da árvore proximal foram de $8,9 \pm 2,5$ mm³/mm para luz, $15,5 \pm 3,5$ mm³/mm para membrana elástica externa e $6,6 \pm 2,0$ mm³/mm para placa+média, com $42,8 \pm 8,9\%$ de percentual de volume do ateroma. Em relação à composição da aterosclerose, predominou o componente fibrótico com $2,1 \pm 1,0$ mm³/mm, representando $61,8 \pm 6,6\%$ da placa, seguido pelos componentes núcleo necrótico com $0,6 \pm 0,4$ mm³/mm ($16,6 \pm 6,7\%$ da placa), fibrolipídico com $0,5 \pm 0,3$ mm³/mm ($14,1 \pm 6,0\%$ da placa) e cálcio denso com $0,3 \pm 0,2$ mm³/mm ($7,6 \pm 4,6\%$ da placa). Esses resultados podem ser mais facilmente visualizados na [tabela 4](#).

Tabela 4 – Índices de aterosclerose da árvore coronária proximal (VH-IVUS)

VH-IVUS – Índices da árvore proximal (N=67 pacientes)	
Luz (mm ³ /mm)	8,85 ± 2,51
EEM (mm ³ /mm)	15,46 ± 3,51
Placa+Média (mm ³ /mm)	6,60 ± 1,97
Percentual de volume do ateroma (%)	42,8 ± 8,9
Fibrótico	
volume indexado (mm ³ /mm)	2,09 ± 1,01
percentual da placa (%)	61,79 ± 6,62
Fibrolipídico	
volume indexado (mm ³ /mm)	0,49 ± 0,34
percentual da placa (%)	14,11 ± 6,04
Núcleo necrótico	
volume indexado (mm ³ /mm)	0,58 ± 0,41
percentual da placa (%)	16,55 ± 6,68
Cálcio denso	
volume indexado (mm ³ /mm)	0,26 ± 0,21
percentual da placa (%)	7,59 ± 4,63
Comprimento médio analisado por paciente (mm)	124,6 ± 31,8

Dados expressos por média ± desvio padrão. Árvore proximal representada pelo tronco da artéria coronária esquerda mais a porção proximal das três artérias (descendente anterior 40mm, circunflexa 40mm e coronária direita 80mm). Do total de pacientes, 44 (66%) foram representados pelas três artérias, 22 (33%) por duas artérias e 1 (1%) por uma artéria.

4.5 Seguimento clínico e eventos cardíacos adversos

A mediana do tempo de seguimento clínico após o procedimento basal foi de 58,8 meses (intervalo interquartil 54,0 – 61,2 meses). Nesse período, a taxa de

utilização de antiplaquetários, estatinas e outros medicamentos cardiovasculares foi apropriadamente elevada (tabela 5).

Tabela 5 – Medicções em uso no último seguimento ambulatorial

Medicções em uso no último seguimento ambulatorial (N=67)	
Estatina	65 (97%)
AAS	67 (100%)
IECA ou ARA	54 (81%)
Betabloqueador	57 (86%)
Bloqueador de cálcio	16 (24%)
Nitrato	15 (22%)
Hipoglicemiante oral	17 (24%)
Insulina	6 (9%)

Dados expressos por frequência absoluta (percentual). IECA = inibidor da enzima de conversão do angiotensinogênio. ARA = antagonista do receptor da angiotensina II.

Ocorreram eventos cardíacos adversos maiores em 18 pacientes, sete desses não relacionados a lesões-alvo tratadas no procedimento índice. Houve três óbitos: um presumivelmente atribuído a infarto agudo do miocárdio por provável trombose tardia de stent; outro por complicações infecciosas relacionadas à cirurgia de revascularização miocárdica, motivada por reestenose de stent; e o terceiro de causa não cardíaca, decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica descompensada. Não houve outros infartos agudos do miocárdio. Por critérios clínicos, 59 pacientes (88% dos incluídos) foram submetidos a pelo menos uma cineangiocoronariografia de controle. A mediana do tempo de seguimento até o último reestudo angiográfico foi de 20,1 meses (intervalo interquartil: 9,0 – 24,5 meses). Diagnosticaram-se 22 pacientes (33% dos incluídos) com reestenose binária, oito pacientes (12% dos incluídos) com progressão angiográfica de alguma lesão, definida como aumento de pelo menos 20% no grau obstrução em relação ao basal, e cinco pacientes (7% dos incluídos) com combinação de reestenose

binária e progressão angiográfica de alguma lesão. O total de 16 pacientes foi submetido a pelo menos um novo procedimento de revascularização miocárdica, sendo seis a cirurgia e os outros dez a reintervenção percutânea. Reestenose em alguma das lesões-alvo motivou as seis cirurgias e quatro das angioplastias. Somente em seis pacientes, nova revascularização percutânea foi relacionada a lesões *de novo*. O resumo dos eventos pode ser visualizado na [tabela 6](#) e a curva de sobrevida livre de eventos esta representada na [figura 7](#).

Tabela 6 – Descrição dos eventos cardíacos adversos maiores por paciente

Eventos cardíacos adversos maiores por paciente (N=67 pacientes)	
MACE	18 (27%)
Óbito	3 (4%)
Infarto agudo do miocárdio	1 (1%)
Revascularização miocárdica	16 (22%)
Cirurgia de revascularização miocárdica	6 (9%)
Reestenose nas lesões-alvo	6 (9%)
Intervenção coronária percutânea	10 (15%)
Reestenose nas lesões-alvo	4 (6%)
Lesões <i>de novo</i>	6 (9%)

Dados expressos por frequência absoluta (percentual). MACE = eventos cardíacos adversos maiores. Os dados estão descritos em análise por paciente e levaram em consideração o primeiro procedimento de revascularização não-planejado. Dois pacientes foram submetidos a mais de uma angioplastia coronária durante o seguimento de modo que no total foram 14 intervenções percutâneas nesses 10 pacientes.

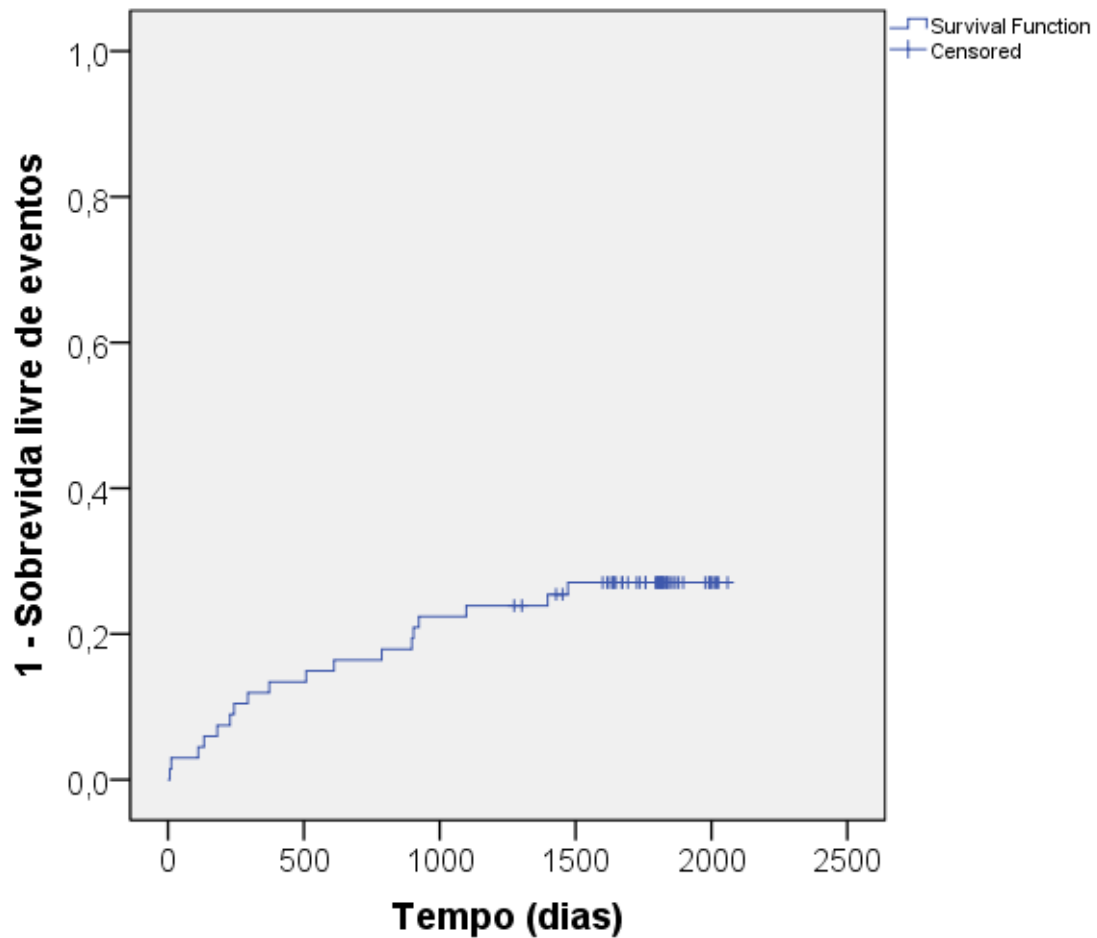


Figura 7 – Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de eventos cardíacos adversos maiores.

Eventos definidos como óbito, infarto agudo do miocárdio e revascularização miocárdica não-planejada. N=67 pacientes; mediana de tempo livre de eventos = 57,9 meses (intervalo interquartil: 42,5 – 61,0 meses).

Não houve correlação entre qualquer dos índices ultrassonográficos de aterosclerose da árvore coronária proximal e a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (tabela 7).

Tabela 7 – Índices ultrassonográficos de aterosclerose da árvore coronária proximal para predição da ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores

Índices ultrassonográficos da árvore coronária proximal	Valor de p
Parâmetros geométricos (escala de cinza)	
Luz (mm ³ /mm)	0,28
EEM (mm ³ /mm)	0,45
Placa+média (mm ³ /mm)	0,99
Percentual de volume do ateroma (%)	0,39
Componentes da placa (VH-IVUS)	
Fibrótico	
volume indexado (mm ³ /mm)	0,93
percentual de placa (%)	0,67
Fibrolipídico	
volume indexado (mm ³ /mm)	0,43
percentual de placa (%)	0,34
Núcleo necrótico	
volume indexado (mm ³ /mm)	0,68
percentual de placa (%)	0,59
Cálcio denso	
volume indexado (mm ³ /mm)	0,37
percentual de placa (%)	0,28

Preditores da ocorrência de eventos avaliados através de modelos de regressão de Cox.
EEM = membrana elástica externa

4.6 VH-IVUS seriado e variações na carga e na composição da aterosclerose

Ultrassonografia intracoronária com histologia virtual seriada foi realizada em 52 pacientes, que representaram 78% da população incluída no estudo. Não se observou diferença com relação às características basais entre os pacientes que foram e os que não foram submetidos ao reestudo ultrassonográfico ([tabela 8](#)). A mediana do tempo de seguimento do procedimento basal até o reestudo ultrassonográfico foi 20,4 meses (intervalo interquartil: 9,1 – 23,8 meses). No reestudo, foram analisadas 184 artérias (73% das artérias analisadas no basal), com distribuição anatômica semelhante às avaliadas no procedimento basal. A maioria das artérias reestudadas, cerca de dois terços, não havia sido submetida a intervenções percutâneas prévias. Em relação às artérias submetidas a tratamento percutâneo prévio, excluíram-se da análise os segmentos que continham lesões-alvo ou suas bordas. O comprimento médio por artéria reestudada utilizado para análise foi de 37,6mm (intervalo interquartil: 10,3 a 55,6mm) O perfil das artérias reestudadas está detalhado na [tabela 9](#).

Tabela 8 – Características basais dos pacientes submetidos e dos não submetidos a reestudo com VH-IVUS

Pacientes reestudados versus os não reestudados com VH-IVUS		
	Reestudados N=52	Não reestudados N=15
Características clínicas basais		
Idade (anos)	57,8±9,1	62,5±9,0
Sexo masculino	64%	73%
Síndrome coronária aguda recente	42%	53%
Padrão multiarterial	65%	80%
Diabetes mellitus	44%	33%
Hipertensão arterial sistêmica	85%	80%
Hipercolesterolemia/uso estatina	71%	66%
Hipertrigliceridemia	14%	27%
Tabagismo atual	21%	20%
História familiar de DAC	21%	33%
Síndrome Metabólica	57%	47%
Infarto agudo do miocárdio prévio	37%	47%
Características laboratoriais basais		
Colesterol total (mg/dl)	164,9 ± 39,1	165,47 ± 43,5
LDL-colesterol (mg/dl)	99,0 ± 34,8	103,0 ± 38,4
Triglicérides (mg/dl)	143,3 ± 69,8	142,8 ± 82,1
HDL-colesterol (mg/dl)	37,2 ± 10,2	33,9 ± 10,6
Glicemia de jejum (mg/dl)	128,1 ± 60,2	115,0 ± 40,5
Hemoglobina glicada (%)	6,7 ± 1,7	6,8 ± 2,0
Creatinina sérica (mg/dl)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3
Clearance de creatinina (ml/min)	74,7 ± 22,4	75,2 ± 18,9
VH-IVUS basal		
Luz (mm ³ /mm)	8,87 ± 2,59	8,78 ± 2,31
EEM (mm ³ /mm)	15,41 ± 3,43	15,57 ± 3,89
Placa+Média (mm ³ /mm)	6,54 ± 1,97	6,79 ± 2,06
PAV (%)	42,6 ± 9,4	43,3 ± 7,1
Fibrótico (%)	62,4 ± 6,3	59,6 ± 7,5
Fibrolipídico (%)	14,4 ± 5,6	13,1 ± 7,4
Núcleo Necrótico (%)	16,2 ± 6,3	17,8 ± 8,0
Calcífico (%)	7,0 ± 4,0	9,6 ± 6,1

p>0,05

Dados expressos por média ± desvio padrão para variáveis contínuas ou por frequência absoluta (percentual) para variáveis categóricas. DAC = doença arterial coronária. EEM=membrana elástica externa. PAV=percentual de volume do ateroma.

Tabela 9 – Perfil das artérias submetidas a reestudo com VH-IVUS

VH-IVUS seriado – Perfil das artérias reestudadas	
Total de pacientes reestudados	52
Percentual de pacientes reestudados	78%
Total de artérias reestudadas	184
Percentual de artérias reestudadas	72%
Artérias reestudadas	
Tronco da artéria coronária esquerda	51 (28%)
Artéria descendente anterior	45 (24,5%)
Artéria circunflexa	40 (22%)
Artéria coronária direita	40 (22%)
Outros ramos significativos	8 (0,5%)
Comprimento médio analisado por artéria (mm)	37,6 (10,3 - 55,6)
Vasos-alvo do procedimento index reestudados	57 (31%)
Artérias sem lesões-alvo reestudadas	127 (69%)
Artérias com intervenção prévia	3 (2%)
Artérias sem intervenção prévia	124 (67%)

Dados categóricos expressos por frequência absoluta (percentual) e dados contínuos expressos por mediana (intervalo interquartil). VH-IVUS = ultrassom intracoronário com histologia virtual.

A análise ultrassonográfica do comportamento dinâmico dos parâmetros geométricos e da composição da aterosclerose coronária, por artérias, revelou que não houve modificação no volume indexado de placa+média ou no percentual de volume do ateroma, porém observou-se redução significativa no volume indexado de luz e redução significativa do volume indexado da membrana elástica externa, compatível com o fenômeno de remodelamento negativo da artéria (tabela 10).

Tabela 10 – Variações nos parâmetros geométricos do vaso obtidos através de VH-IVUS seriado: análise por artéria

VH-IVUS seriado – Parâmetros geométricos – Análise por artéria (N=184 artérias)				
	Basal	Seguimento	Varição	P
Luz (mm ³ /mm)	10,81 ± 5,64	10,26 ± 4,81	- 0,55 ± 2,08	<0,01
	9,09 (6,60 – 14,15)	9,12 (6,46 – 12,76)	\$	<0,01
EEM (mm ³ /mm)	17,16 ± 7,39	16,73 ± 6,77	- 0,42 ± 1,89	<0,01
	15,46 (11,37 – 21,79)	15,85 (11,73 – 20,91)		<0,01
Placa+média (mm ³ /mm)	6,34 ± 2,99	6,47 ± 3,26	0,13 ± 1,45	0,24
	5,91 (4,16 – 8,33)	6,06 (4,19 – 8,25)		0,47
PAV (%)	37,8 ± 12,0	38,8 ± 12,0	0,9 ± 7,1	0,08
	38,1 (29,0 – 46,2)	39,18 (29,6 – 47,3)		0,07
Comprimento (mm)	33,3 ± 27,8	34,8 ± 28,4		
	30,0 (9,8 – 50,3)	30,0 (9,7 – 54,8)		

Dados expressos por média ± desvio padrão e por mediana (intervalo interquartil). EEM=membrana elástica externa. PAV=percentual de volume do ateroma. \$ variação negativa (redução da luz).

Do ponto de vista da composição do ateroma, ocorreram modificações significativas. Houve incremento absoluto e relativo do componente cálcio denso (exemplo ilustrativo na [figura 8](#)), incremento absoluto e relativo do componente núcleo necrótico, redução no percentual do componente fibrolipídico, sem modificações significativas absolutas ou relativas do componente fibrótico ([tabela 11](#)). Resultados em direção semelhante, com algumas discrepâncias quanto a significância estatística, foram obtidos a partir de análises complementares realizadas por paciente ([Anexo B](#)) e por segmentos arteriais ([tabela 12](#)).

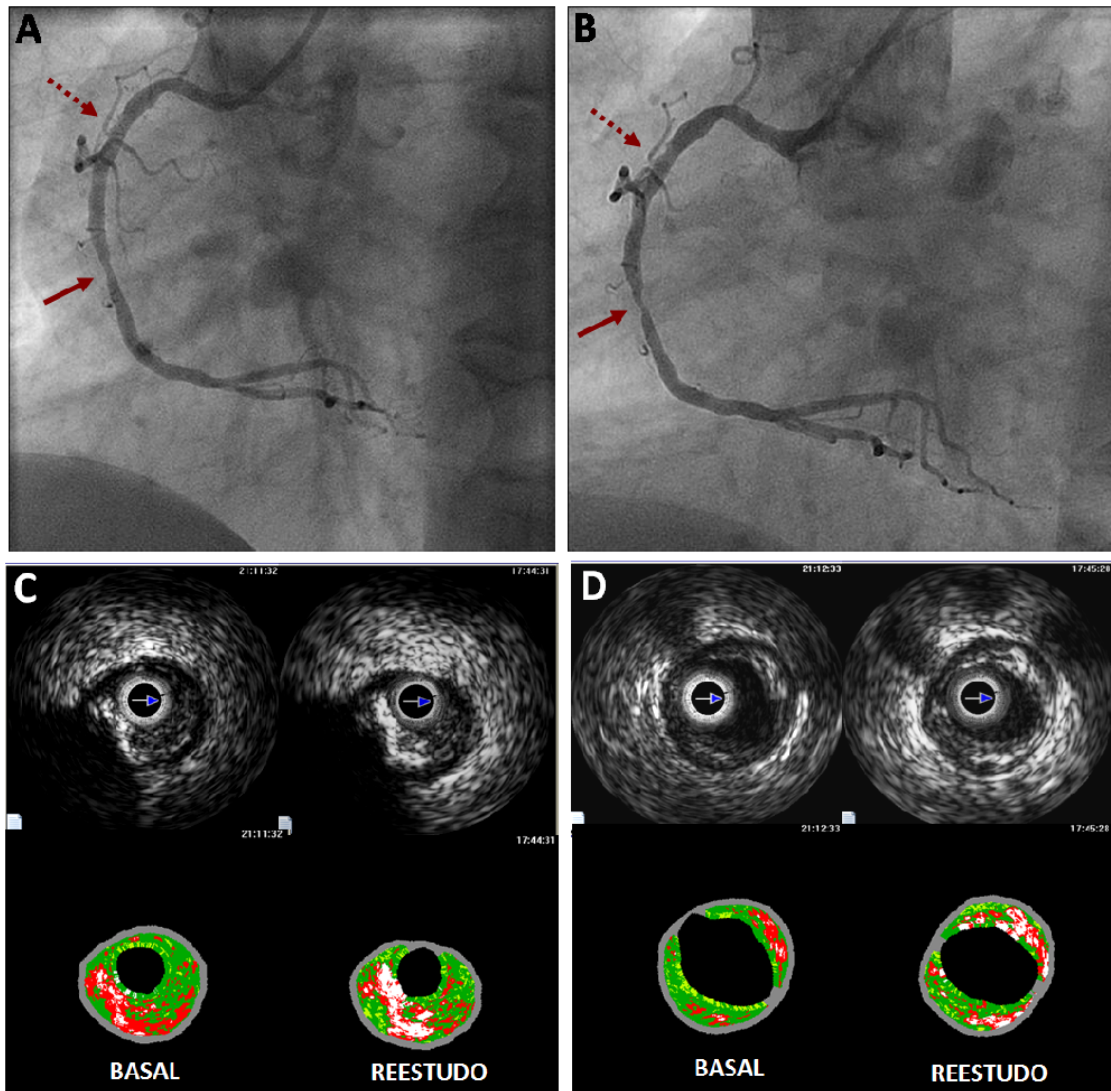


Figura 8 - Caso ilustrativo de remodelamento negativo com incremento de cálcio

Paciente do sexo masculino, 41 anos, incluído no estudo após angioplastia da artéria DA com stent convencional, considerada responsável pelo quadro de angina (estável). Havia lesão moderada na artéria CD, mantida em tratamento clínico (A). Após 9 meses, diagnosticou-se reestenose na borda proximal do stent da artéria DA e piora no grau de obstrução da artéria CD (B). Observou-se ao IVUS-VH redução luminal, remodelamento negativo do vaso, estabilização do volume do ateroma e modificação da composição da placa. Pode-se facilmente apreciar o aumento no grau de calcificação, representado pela cor branca à histologia virtual, tanto no ponto de área luminal mínima (C) como em um segmento angiograficamente sem obstrução (D), identificados com setas contínuas e pontilhas, respectivamente.

Tabela 11 – Variações nos componentes da placa aterosclerótica obtidos através de VH-IVUS seriado: análise por artéria

VH-IVUS seriado – Componentes do ateroma – Análise por artéria (N=184 artérias)				
	Basal	Seguimento	Variação	P
Fibrótico (mm ³ /mm)	1,92 ± 1,52 1,67 (0,87 – 2,69)	1,88 ± 1,50 1,59 (0,77 – 2,78)	- 0,04 ± 1,00	0,62 0,35
Fibrótico (%)	62,5 ± 9,6 63,5 (58,1 – 67,8)	62,5 ± 10,0 ± 62,5 (55,1 – 68,5)	-1,6 ± 13,3	0,12 0,05
Fibrolipídico (mm ³ /mm)	0,50 ± 0,57 0,33 (0,16 – 0,62)	0,45 ± 1,01 0,23 (0,09 – 0,53)	- 0,05 ± 0,81	0,37 <0,01
Fibrolipídico (%)	15,8 ± 8,6 13,7 (10,4 – 19,2)	12,1 ± 8,7 11,6 ± 10,0 ± 6,0	- 3,7 ± 10,3	<0,01 <0,01
Núcleo Necrótico (mm ³ /mm)	0,46 ± 0,43 0,34 (0,17 – 0,62)	0,59 ± 0,58 0,45 (0,12 – 0,84)	0,13 ± 0,47	<0,01 <0,01
Núcleo Necrótico (%)	14,9 ± 7,8 13,8 (9,4 – 19,6)	17,9 ± 9,8 17,8 (9,9 – 24,9)	11,6 ± 20,0 ±	0,01 <0,01
Cálcio denso (mm ³ /mm)	0,20 ± 0,28 0,12 (0,04 – 0,26)	0,30 ± 0,39 0,18 (0,03 – 0,41)	0,09 ± 0,21	<0,01 <0,01
Cálcio denso (%)	6,9 ± 7,0 4,9 (2,6 – 9,5)	7,3 ± 10,1 ± 8,1 7,3 (3,1 – 12,2)	2,2 ± 7,1	<0,01 <0,01
Relação Cálcio/Necrose	0,44 ± 0,31 0,38 (0,22 – 0,60)	0,48 ± 0,35 0,40 (0,26 – 0,64)	0,04 ± 0,26	0,04 <0,01
Comprimento (mm)	33,3 ± 27,8 30,0 (9,8 – 50,3)	34,8 ± 28,4 30,0 (9,7 – 54,8)		

Dados expressos por média ± desvio padrão e por mediana (intervalo interquartil).

Tabela 12 – Variações nos parâmetros geométricos do vaso e na composição do ateroma através de VH-IVUS seriado: análise por segmentos arteriais

VH-IVUS seriado – Análise por segmentos arteriais (N=455 segmentos)				
	Basal	Seguimento	Varição	p
Luz (mm ³ /mm)	9,88 ± 4,91	9,49 ± 4,35	- 0,39 ± 2,05	<0,01
EEM (mm ³ /mm)	16,41 ± 6,62	15,98 ± 6,08	- 0,43 ± 2,03	<0,01
Placa+média (mm ³ /mm)	6,53 ± 3,23	6,49 ± 3,29	- 0,04 ± 1,54	0,58
PAV (%)	40,0 ± 14,0	40,4 ± 14,0	0,4 ± 8,1	0,29
Fibrótico (mm ³ /mm)	2,02 ± 1,66	1,87 ± 1,53	- 0,15 ± 1,03	<0,01
Fibrótico (%)	62,2 ± 10,1	59,5 ± 13,6	- 2,7 ± 14,0	<0,01
Fibrolipídico (mm ³ /mm)	0,49 ± 0,52	0,39 ± 0,73	- 0,11 ± 0,63	<0,01
Fibrolipídico (%)	15,7 ± 8,9	11,5 ± 8,8	- 4,2 ± 10,6	<0,01
Núcleo Necrótico (mm ³ /mm)	0,52 ± 0,57	0,65 ± 0,67	0,12 ± 0,55	<0,01
Núcleo Necrótico (%)	15,1 ± 8,7	18,6 ± 10,9	3,5 ± 12,0	<0,01
Cálcio (mm ³ /mm)	0,24 ± 0,36	0,38 ± 0,53	0,14 ± 0,31	<0,01
Cálcio denso (%)	7,0 ± 7,5	10,4 ± 10,4	3,4 ± 8,4	<0,01
Relação Cálcio/Necrose	0,44 ± 0,34	0,55 ± 0,51	0,11 ± 0,47	<0,01

Dados expressos por média ± desvio padrão. EEM=membrana elástica externa. PAV=percentual de volume do ateroma.

4.7 Remodelamento vascular e composição do ateroma

No total foram avaliados 455 segmentos, cujas características ultrassonográficas estão descritas na [tabela 12](#). Nessa análise, corroborando a análise por artérias, houve redução significativa do volume indexado da membrana elástica externa ($-0,43 \pm 2,03\text{mm}^3/\text{mm}$; $p<0,01$) e de luz, sem variação no volume indexado de placa+média. Observou-se correlação importante entre as variações de volume indexado da membrana elástica externa e as variações de volume indexado da luz ($R^2 = 0,51$, $p<0,01$), além de correlação fraca entre as variações de volume indexado de membrana elástica externa e as variações de volume indexado de placa+média ($R^2 = 0,134$; $p<0,01$) ([figura 9](#)). Características geométricas do vaso obtidas no ultrassom intracoronariano basal influenciaram a variação de volume indexado da membrana elástica externa ([tabela 13](#)), inclusive o calibre do vaso, como ilustrado na [figura 10](#).

A composição basal da placa influenciou na variação de volume indexado da membrana elástica externa. O volume indexado de cada um dos componentes não calcificados da placa (fibrótico, fibrolipídico e núcleo necrótico), bem como o volume indexado total dos componentes não-calcificados correlacionou-se inversamente com a variação de volume indexado da membrana elástica externa ([tabela 13](#)). Conforme ilustra a [figura 11](#), nos segmentos do tercil superior, em termos de volume indexado de componentes não calcificados da placa, observou-se maior redução do tamanho do vaso (membrana elástica externa) quando comparados aos demais tercis. Essa associação entre componentes da placa e variação do volume indexado de membrana elástica externa persistiu após ajustes para outros parâmetros relacionados ao remodelamento vascular como idade, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Entretanto não houve correlação entre o percentual da placa correspondente a cada componente e a variação do volume indexado de membrana elástica externa. Alguns fatores sistêmicos também se

correlacionaram com a variação de volume indexado da membrana elástica externa e estão descritos na [tabela 14](#).

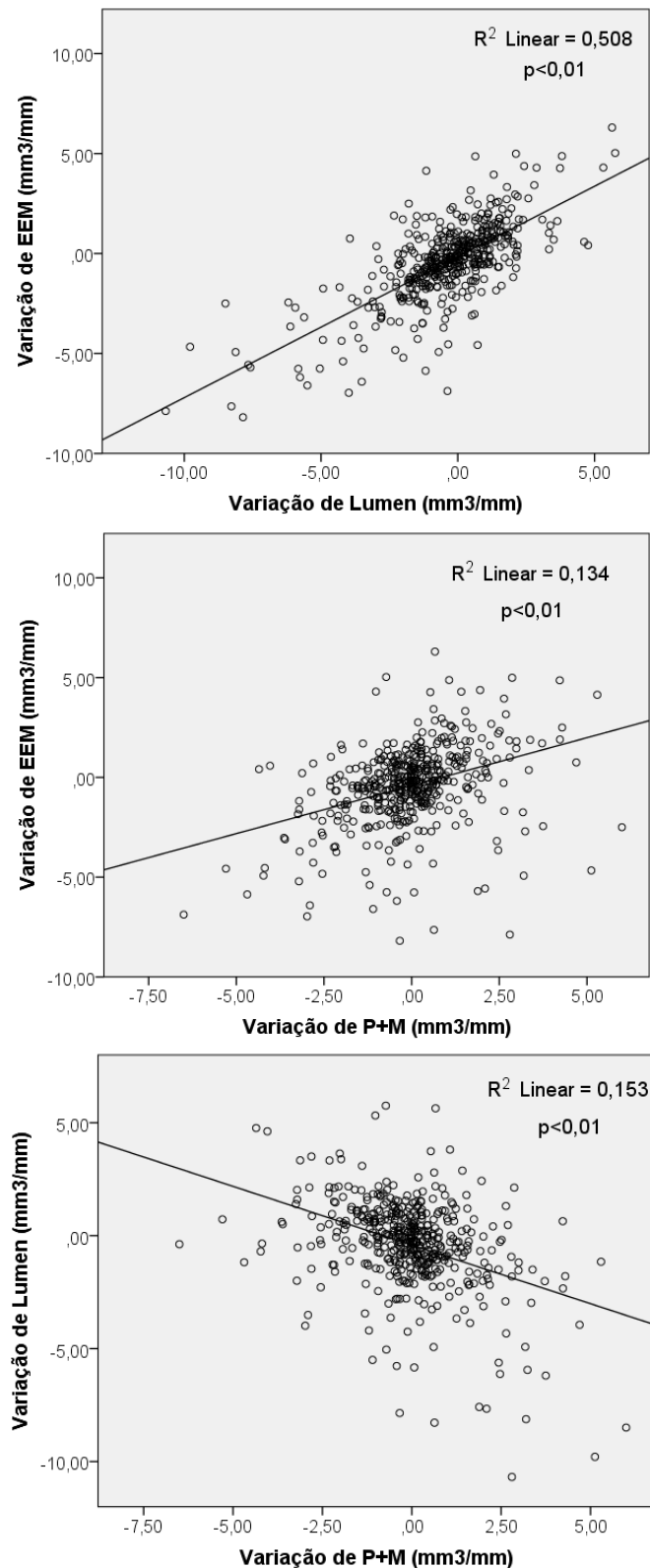


Figura 9 – Gráficos de correlação entre as variações nos parâmetros geométricos do vaso medidos por VH-IVUS: análise por segmentos arteriais.

Estão representados, dois a dois, as variações de placa+média (P+M), membrana elástica externa (EEM) e lúmen (valor no reestudo subtraído pelo basal). Observou-se forte correlação entre as variações luminais e as variações na EEM. Houve correlação fraca entre as variações na placa+média e as variações de luz ou de EEM.

Tabela 13 – Correlação entre variação de volume indexado da membrana elástica externa e parâmetros de VH-IVUS basal: análise por segmentos arteriais

Correlação entre Δ EEM e VH-IVUS basal (N=455 segmentos)		
	R	p
Luz (mm ³ /mm)	-0,390	<0,001
EEM (mm ³ /mm)	-0,406	<0,001
Placa+média (mm ³ /mm)	-0,238	<0,001
PAV (%)	0,107	0,022
Fibrótico (mm ³ /mm)	-0,180	<0,001
Fibrolipídico (mm ³ /mm)	-0,198	<0,001
Núcleo Necrótico (mm ³ /mm)	-0,093	0,048
Cálcio (mm ³ /mm)	-0,043	0,358
Não-calcificado (mm ³ /mm)	-0,186	<0,001

Os valores expressam o coeficiente de correlação pelo teste de Pearson. EEM=membrana elástica externa. PAV=percentual de volume do ateroma. Δ EEM definido como o volume indexado de EEM no reestudo subtraído pelo volume indexado de EEM no exame basal.

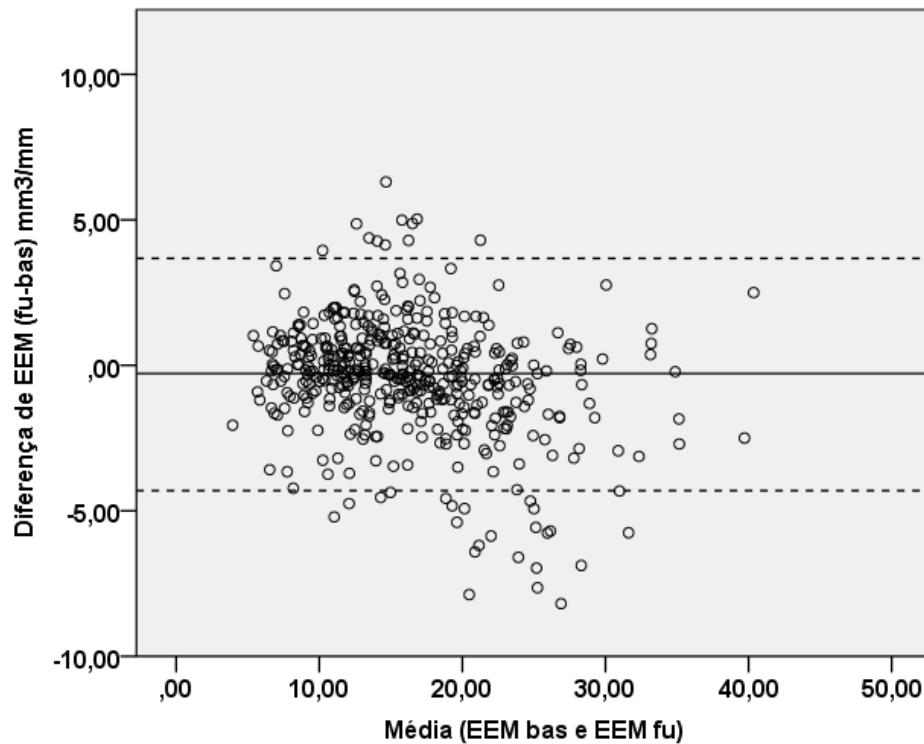


Figura 10 – Bland-Altman da variação de membrana elástica externa: análise por segmentos arteriais.

O gráfico ilustra a influência do calibre do vaso sobre a variação no volume indexado de membrana elástica externa. A linha contínua horizontal indica a média da variação, enquanto as linhas pontilhadas marcam 1,96 desvios padrões para mais ou para menos da média. EEM bas = membrana elástica externa no procedimento índice; EEM fu = membrana elástica externa no reestudo.

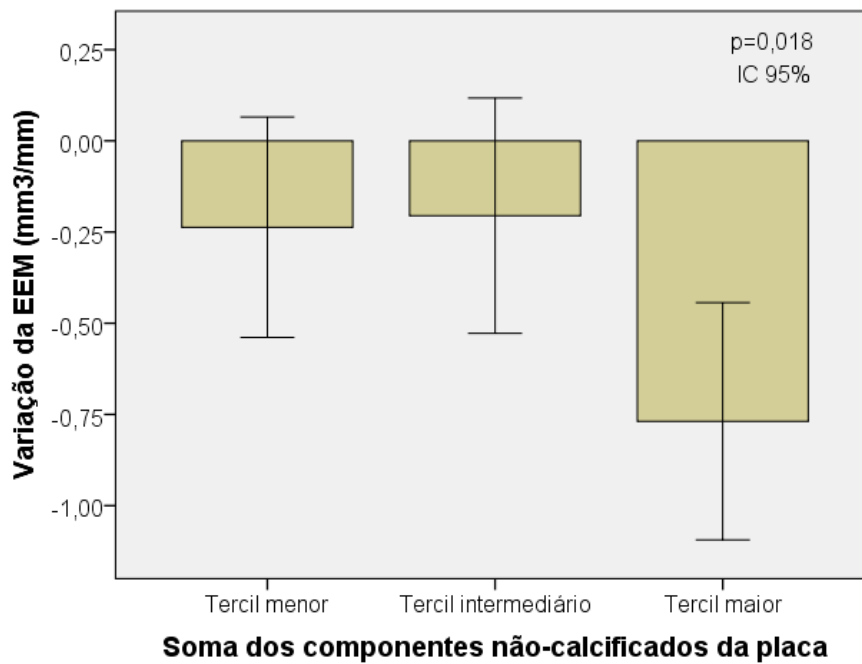


Figura 14 – Quantidade basal de componentes não-calcificados da placa e a variação observada no tamanho do vaso no reestudo.

No eixo horizontal estão representados os segmentos coronários agrupados em tercís de acordo com a quantidade basal de volume indexado de componentes não-calcificados da placa. No eixo y está representada a variação de volume indexado de membrana elástica externa (EEM) (valor no reestudo subtraído pelo valor no basal). Os segmentos com maior volume indexado de componentes não-calcificados apresentaram redução significativamente maior do volume indexado de EEM, comparados aos demais segmentos.

Tabela 14 – Correlação entre variação de volume indexado da membrana elástica externa e características clínico-laboratoriais basais: análise por segmentos arteriais

Correlação entre características basais e ΔEEM (N=455 segmentos)		
	R	p
Idade (anos)	0,102	0,030
Sexo masculino	0,112	0,017
HAS	0,139	0,003
Síndrome coronária aguda	0,104	0,027
HDL-colesterol	0,145	0,002
PCR de alta sensibilidade	-0,134	0,004
Insulina	0,115	0,014

Os valores expressam o coeficiente de correlação pelo teste de Pearson. Δ EEM definido como volume indexado da membrana elástica externa no reestudo subtraído pelo seu volume indexado no exame basal. HAS=hipertensão arterial sistêmica. PCR=proteína C reativa.

A análise complementar, ajustando a variação do volume indexado de membrana elástica externa para a variação de volume indexado de placa+média, encontrou resultados semelhantes. Predominaram os segmentos com resposta de remodelamento constrictiva, presente em 203 segmentos (45%), seguido pelo padrão expansivo em 137 segmentos (30%) e pela resposta não significativa em 115 segmentos (25%) (tabela 15).

Segmentos arteriais com resposta de remodelamento constrictiva, comparados àqueles com resposta expansiva, apresentaram diferenças marcantes em relação aos parâmetros basais de carga (figura 12) e composição da placa aterosclerótica pelo VH-IVUS. Aqueles com resposta constrictiva apresentaram maior quantidade absoluta de placa e maiores quantidades absolutas de componente fibrótico, fibrolipídico e do total de componentes não-calcificados da placa (figura 13). Interessantemente, durante a evolução, segmentos com resposta de remodelamento constrictiva apresentaram redução na quantidade de placa em pequena magnitude e discretamente superior a observada nos segmentos com resposta expansiva (figura 14) e, do ponto de vista qualitativo, apresentaram incremento significativamente maior no volume indexado do componente cálcio denso, sem diferenças nas variações dos outros componentes da placa, quando comparados aos segmentos com resposta expansiva (figura 15). Curiosamente, pacientes diabéticos comparados aos não-diabéticos, apresentaram taxas significativamente menores de ocorrência de resposta de remodelamento constrictiva (figura 16) e menor grau de incremento no volume indexado do componente cálcio denso na placa durante a evolução (figura 17).

Tabela 15 – Características ultrassonográficas basais dos segmentos arteriais agrupados de acordo com o tipo de resposta de remodelamento vascular

VH-IVUS basal – Segmentos com diferentes respostas de remodelamento (N=455)				
	Expansivo	Constrictivo	Incompleto	p
	(N=137)	(N=203)	(N=115)	
Luz (mm ³ /mm)	7,98 ± 3,56	11,16 ± 5,14	9,88 ± 5,17	<0,001
EEM (mm ³ /mm)	13,78 ± 5,22	18,09 ± 6,94	16,59 ± 6,56	<0,001
Placa+média (mm ³ /mm)	5,80 ± 2,80	6,93 ± 3,51	6,71 ± 3,06	0,005
PAV (%)	41,6 ± 14,0	38,1 ± 13,7	41,5 ± 14,3	0,035
Fibrótico (mm ³ /mm)	1,74 ± 1,41	2,61 ± 1,81	2,09 ± 1,61	0,063
Fibrótico (%)	62,3 ± 9,0	61,5 ± 12,0	62,9 ± 8,9	0,540
Fibrolipídico (mm ³ /mm)	0,39 ± 0,38	0,56 ± 0,62	0,49 ± 0,48	0,020
Fibrolipídico (%)	15,2 ± 8,3	16,5 ± 9,7	16,1 ± 9,1	0,484
Núcleo Necrótico	0,45 ± 0,48	0,56 ± 0,61	0,54 ± 0,58	0,175
Núcleo Necrótico (%)	15,1 ± 8,6	14,8 ± 9,3	14,5 ± 8,3	0,861
Cálcio denso (mm ³ /mm)	0,21 ± 0,28	0,26 ± 0,40	0,25 ± 0,35	0,496
Cálcio denso (%)	7,4 ± 7,2	7,2 ± 9,1	6,5 ± 6,2	0,890
Não-calcificados	2,59 ± 2,03	3,28 ± 2,69	3,13 ± 2,38	0,032
Não-calcificados (%)	92,6 ± 7,2	92,8 ± 9,1	93,5 ± 76,2	0,686

Dados expressos por média ± desvio padrão. EEM=membrana elástica externa. PAV=percentual de volume do ateroma. Incompleto = sem remodelamento significativo.

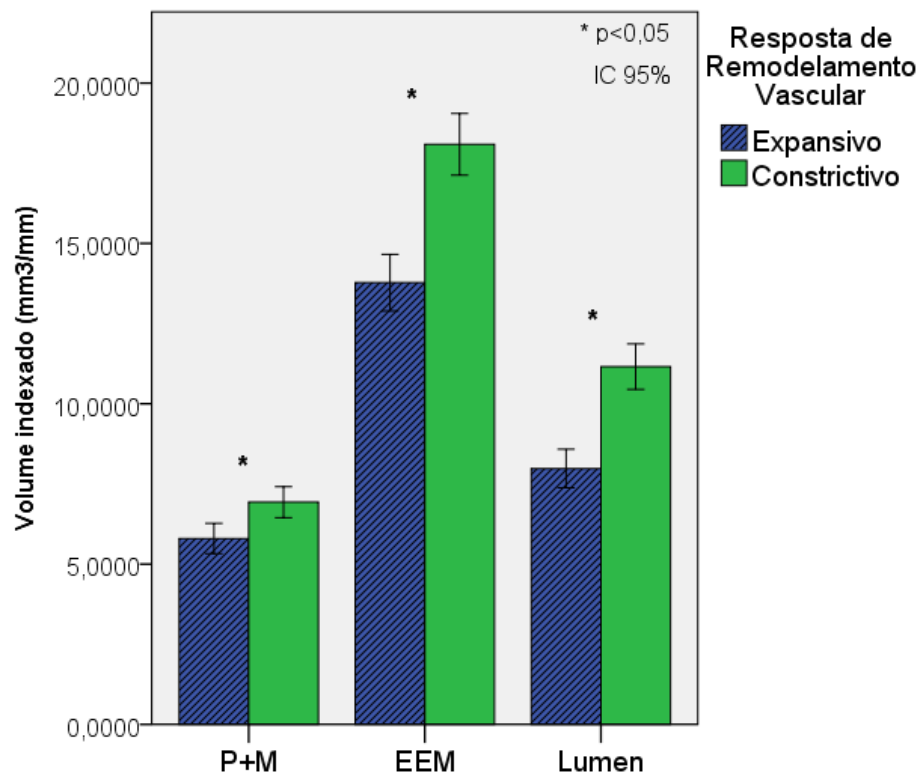


Figura 12 – Características basais do ultrassom intracoronário em escala de cinza dos segmentos que apresentaram no reestudo resposta de remodelamento vascular expansiva versus aqueles com resposta constrictiva.

No eixo horizontal estão representados os três parâmetros geométricos basais: placa+média (P+M), membrana elástica externa (EEM) e lúmen. Os segmentos com resposta constrictiva apresentavam no basal, volumes indexados dos três parâmetros significativamente maiores.

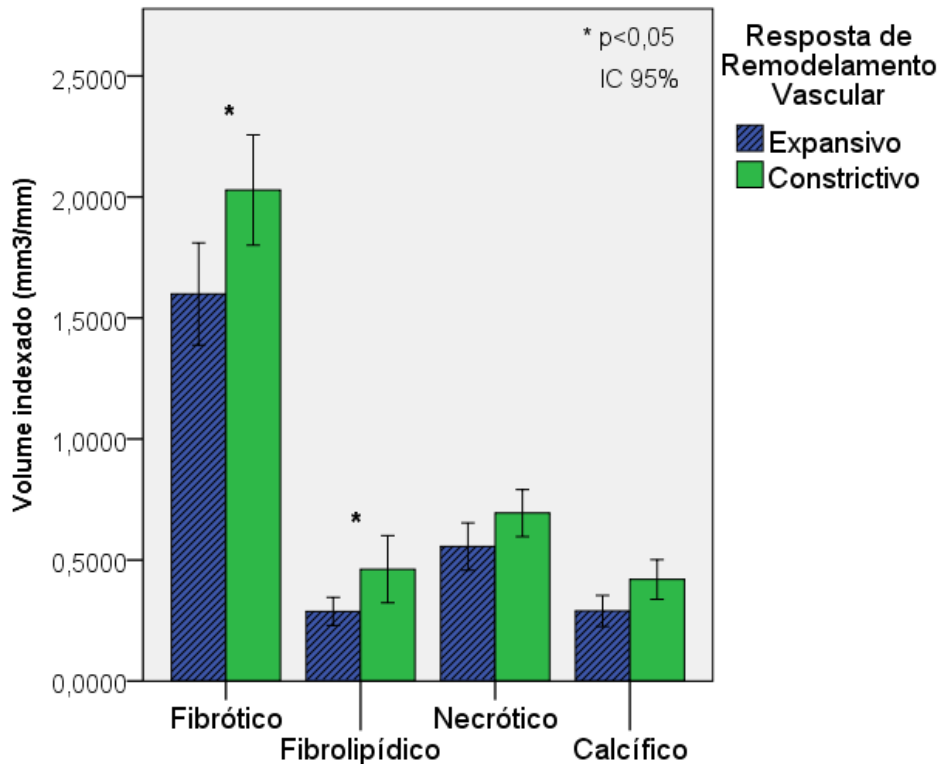


Figura 13 – Características basais da composição da placa pelo ultrassom intracoronário com histologia virtual dos segmentos que apresentaram no reestudo resposta de remodelamento vascular expansiva versus aqueles com resposta constrictiva.

No eixo horizontal estão representados os quatro componentes da placa pela histologia virtual (fibrótico, fibrolipídico, necrótico e calcífico) agrupados de forma comparativa entre os segmentos que sofreram expansão versus aqueles que sofreram constricção. Os segmentos com resposta de remodelamento vascular constrictiva apresentavam no basal maiores volumes indexados de componentes fibrótico e fibrolipídico.

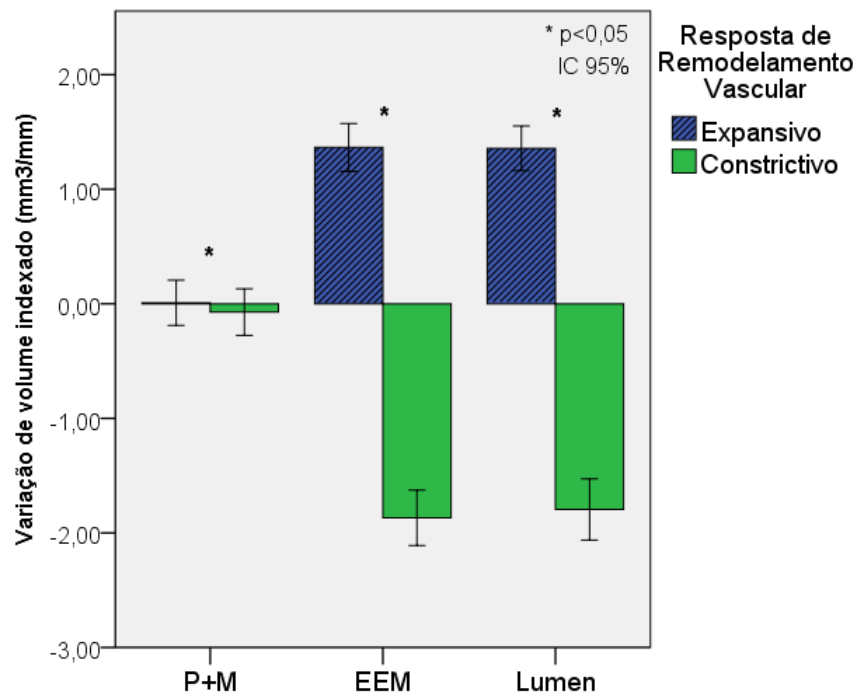


Figura 14 – Comparação entre as variações nos parâmetros geométricos do vaso entre os segmentos que apresentaram no reestudo resposta de remodelamento vascular expansiva versus aqueles com resposta constrictiva.

No eixo horizontal estão representados os três parâmetros geométricos do vaso: placa+média (P+M), membrana elástica externa (EEM) e lúmen. No eixo y está representada a variação de volume indexado para cada um desses parâmetros (valor no reestudo subtraído do valor no basal).

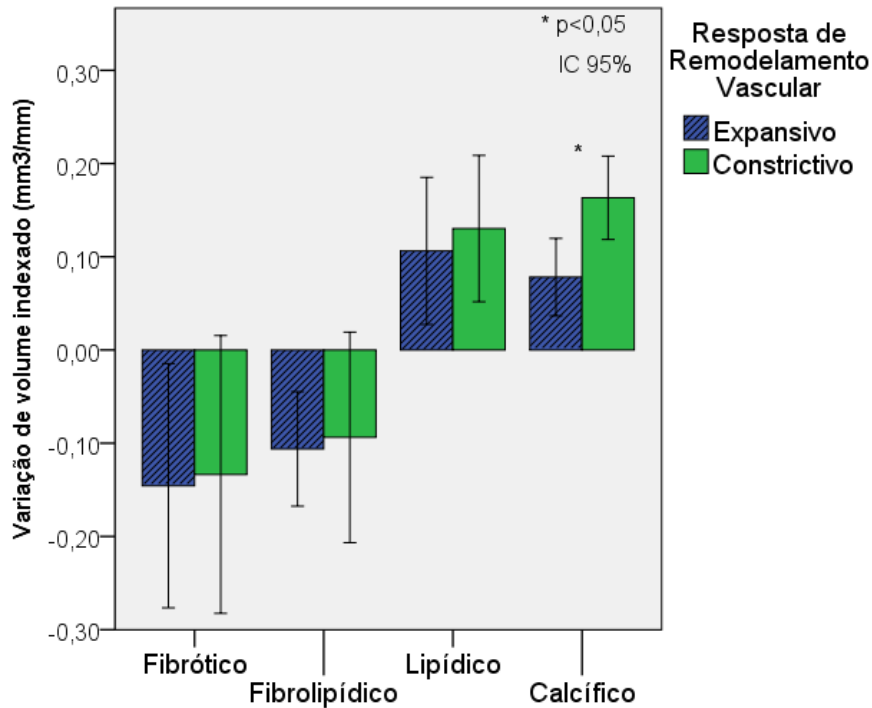


Figura 15 – Comparação entre as variações na composição da placa entre os segmentos que apresentaram no reestudo resposta de remodelamento vascular expansiva versus aqueles com resposta constrictiva.

No eixo horizontal estão representados os quatro componentes da placa identificados pela histologia virtual (fibrótico, fibrolipídico, lipídico necrótico e calcífico). No eixo y está representada a variação de volume indexado para cada um desses componentes (valor no reestudo subtraídos do valor no basal). Os segmentos com remodelamento constrictivo apresentaram incremento significativamente maior de componente calcífico.

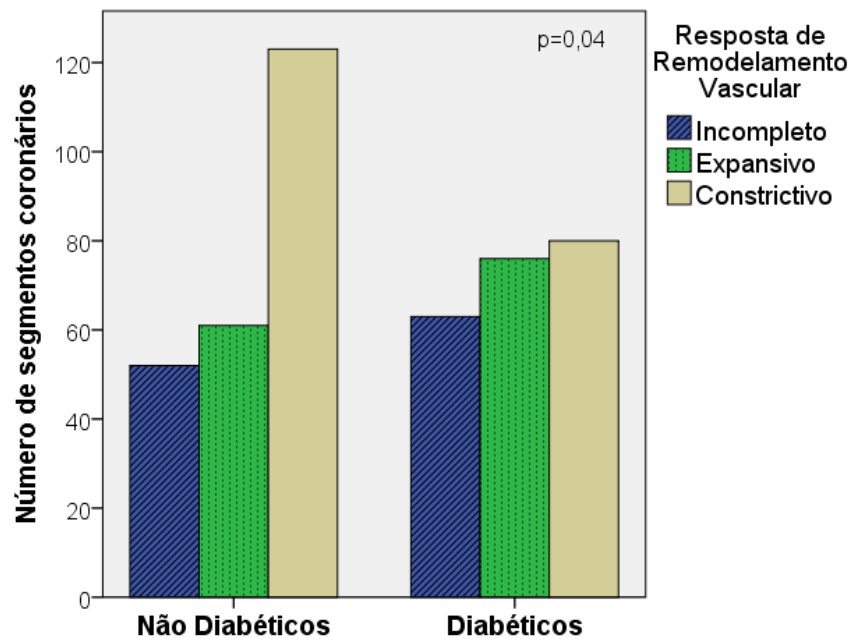


Figura 16 – Comparação da distribuição do tipo de resposta de remodelamento vascular observada nos segmentos arteriais de pacientes diabéticos versus de não-diabéticos.

As barras representam o número de segmentos arteriais que apresentaram cada uma das três respostas de remodelamento arterial, agrupados para diabéticos e não-diabéticos. Os pacientes diabéticos apresentaram um taxa significativamente menor de segmentos arteriais com resposta de remodelamento constrictivo.

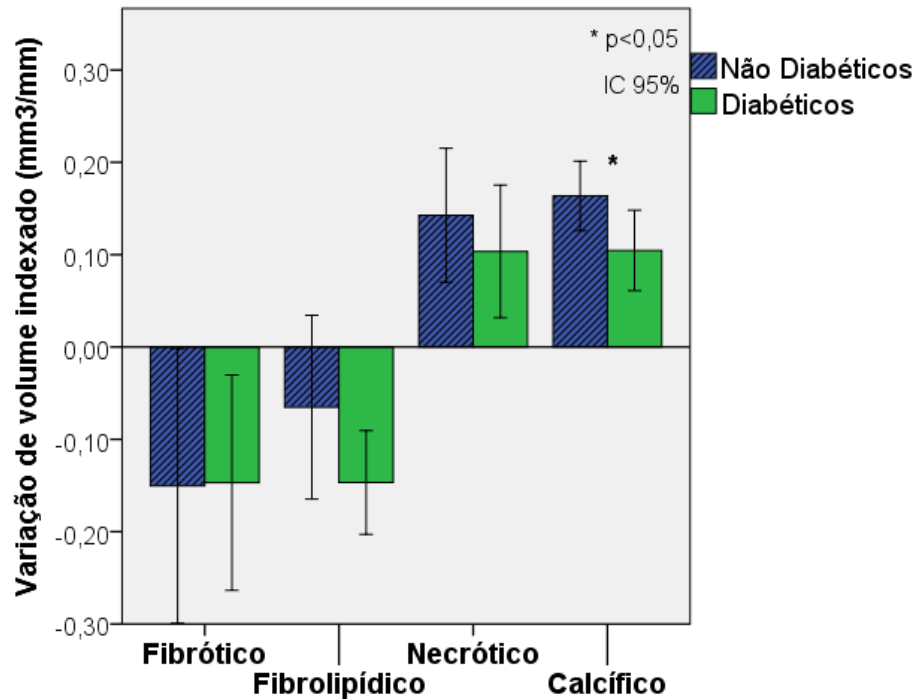


Figura 17 – Variação na composição da placa aterosclerótica em pacientes diabéticos versus não-diabéticos.

No eixo horizontal estão representados os quatro componentes da placa identificados pela histologia virtual (fibrótico, fibrolipídico, necrótico e calcífico) agrupados de forma a comparar diabéticos versus não-diabéticos. No eixo y está representada a variação no volume indexado de cada um desses componentes (valor no reestudo subtraído pelo valor no basal). Os pacientes diabéticos apresentaram incremento no componente calcificado significativamente menor que o observado para os pacientes não-diabéticos.

5 DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo unicêntrico, prospectivo e observacional com ultrassom intracoronário com histologia virtual seriado das três artérias coronárias devem ser analisados sob dois aspectos: predição de eventos cardíacos adversos maiores e variações na composição da placa, explorando a relação entre seus componentes e as alterações geométricas evolutivas do vaso.

5.1 Predição de Eventos

Em relação à predição de eventos cardíacos adversos maiores, nenhuma das características ultrassonográficas de escala de cinza ou da histologia virtual da árvore coronária proximal, em análises por paciente, associou-se a ocorrência de eventos, sugerindo que a composição média do ateroma na região anatômica de maior risco da árvore coronária não foi capaz de discriminar o prognóstico, em pacientes submetidos à terapia atual de prevenção secundária. Entretanto é importante observar que a despeito do tempo de seguimento dos pacientes ter sido longo, de terem sido incluídos pacientes de alto risco e do percentual de revascularização anatômica completa no procedimento índice ter sido relativamente baixo, o número de eventos não relacionados a lesões-alvo do procedimento índice foi pequeno, não tendo ocorrido óbitos ou infartos agudos do miocárdio atribuídos à progressão de doença. Isso pode ter limitado o poder do estudo para identificar a associação. Esse achado possivelmente decorreu da eficiência no controle dos fatores de risco com a terapêutica de prevenção secundária atual, fato que tem sido observado em outros estudos recentes⁷⁶. Por outro lado, a taxa elevada de eventos relacionados à nova revascularização nas lesões-alvo do procedimento índice, por reestenose do stent, pode ser atribuída ao elevado percentual de diabetes mellitus e de padrão multiarterial na população incluída e ao uso quase exclusivo de stents

convencionais no procedimento índice. Dessa forma, nova revascularização em decorrência de reestenose de stent e não a progressão da doença aterosclerótica foi o principal contribuinte para os eventos adversos cardíacos maiores observados nesse estudo.

Há apenas dois outros estudos observacionais importantes publicados, o PROSPECT⁵ e o VIVA⁷⁷, que avaliaram a influência da composição da aterosclerose em toda a árvore coronária na ocorrência de eventos cardíacos. Ambos identificaram associação entre a composição da aterosclerose coronária e o risco de eventos. Nesses estudos, essa associação foi observada a partir da classificação fenotípica das lesões e não em termos de composição média, como foi avaliado nessa tese.

O estudo PROSPECT⁵ foi um estudo multicêntrico que incluiu somente pacientes com síndrome coronária aguda, enquanto nessa tese incluíram-se pacientes com quadros agudos e crônicos, de único centro. Utilizou-se no PROSPECT um critério mais permissivo para definição de evento cardíaco adverso maior que incluiu internações decorrentes de angina, além dos critérios adotados nessa tese (óbito, infarto agudo do miocárdio e revascularização miocárdica não planejada). No PROSPECT o ultrassom intracoronário foi realizado somente após o tratamento das lesões-alvo, de modo que características dessas lesões não foram avaliadas, enquanto nessa tese as características ultrassonográficas das lesões-alvo foram incluídas na composição dos índices de aterosclerose da árvore proximal. Finalmente e mais importante, a influência da composição da placa no risco de eventos foi observada em análises por lesão para o fenótipo ultrassonográfico de fibroateroma de capa-fina (VH-TCFA) e não em análises por paciente, como foi avaliado nessa tese.

O estudo unicêntrico inglês, VIVA ⁷⁷, tem características mais próximas das observadas nessa tese. No VIVA, foram incluídos tanto pacientes com síndrome coronária aguda como pacientes com angina estável, e realizou-se ultrassom intracoronário com histologia virtual das três artérias, antes e após a intervenção coronária percutânea, permitindo a avaliação ultrassonográfica com histologia virtual também das lesões-alvo. O critério de definição de evento cardíaco adverso maior foi semelhante ao utilizado nessa tese. Porém, da mesma forma que o PROSPECT, o VIVA utilizou a classificação fenotípica ultrassonográfica das placas para avaliar o efeito da composição da aterosclerose sobre o risco de eventos, adotando critérios mais permissivos para definição de VH-TCFA. Apesar do número pequeno de eventos, observaram associação entre placas com fenótipo VH-TCFA e risco de eventos cardíacos, em análises por lesão, e para o fenótipo VH-TFCA não calcificado, em análises por paciente. Essa associação ocorreu tanto para eventos relacionados a todas as lesões, como para eventos não-relacionados à reestenose das lesões-alvo.

Dessa forma, a associação entre a composição da aterosclerose coronária e o risco para eventos cardíacos adversos maiores, que foi relatada nesses dois estudos, foi identificada somente a partir da classificação fenotípica ultrassonográfica da placa (para o VH-TCFA), que leva em consideração não apenas o percentual dos componentes da placa, mais também sua distribuição espacial. Portanto, essa associação parece decorrer de uma característica pontual na árvore coronária que não pode ser capturada pelos índices de composição média da aterosclerose da árvore proximal utilizados nessa tese.

5.2 Variação dos componentes da placa

Em relação ao comportamento evolutivo ultrassonográfico da aterosclerose coronária, o estudo apresentado nessa tese tem algumas particularidades importantes que o distinguem dos demais estudos publicados. Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, de prevenção secundária em “mundo real” que incluiu pacientes tanto com angina estável como com síndrome coronária aguda (42%), que apresentavam características de alto risco para recorrência de eventos e para progressão da aterosclerose, como padrão coronário multiarterial (69%) e diabetes mellitus (44%). Avaliou-se a carga e a composição da aterosclerose de toda a árvore coronária (o tronco da coronária esquerda e as três artérias coronárias), incluindo vasos-alvo e artérias não tratadas. A análise ultrassonográfica realizada foi do tipo “artéria inteira”, ou seja, incluiu não apenas as lesões como também as regiões sadias da coronária, que habitualmente são desconsideradas nos estudos que avaliam progressão e regressão da aterosclerose. A mediana de tempo até o reestudo foi de 20,6 meses, mais longo do que o habitualmente utilizado. Cerca de metade dos pacientes incluídos faziam uso prévio de estatinas e a média de LDL colesterol basal era de 99mg/dl, sendo reduzida significativamente para 87mg/dl no reestudo. Os parâmetros ultrassonográficos utilizados para análise foram volumes indexados para o comprimento, que reduzem as distorções relacionadas à variabilidade das medidas de comprimento do vaso, embutidas nos parâmetros de volume total, utilizados em vários estudos.

Do ponto de vista das variações dinâmicas na carga e na composição da aterosclerose coronária, os principais achados desse estudo foram a estabilização da quantidade de placa, o remodelamento negativo do vaso e a variação da composição da placa com redução do componente fibrolipídico e incremento dos componentes calcífico e núcleo necrótico. As variações geométricas observadas (estabilização da quantidade de placa e remodelamento negativo da coronária) são compatíveis com estudos prévios

que avaliaram o efeito das estatinas sobre as placas ateroscleróticas coronárias e possivelmente relacionam-se com estabilização da doença ^{62, 78}. Em relação às modificações observadas na composição da placa, apesar de não haver consenso na literatura, a redução do componente fibrolipídico parece ser o efeito mais evidente das estatinas sobre as placas ateroscleróticas coronárias, enquanto o acúmulo de cálcio parece ocorrer de forma independente e relaciona-se ao “amadurecimento” da placa. O incremento observado no componente núcleo necrótico requer uma interpretação cuidadosa.

5.2.1.1 Redução do componente fibrolipídico

O componente fibrolipídico corresponde histologicamente a um tecido fibroso com quantidade significativa de lipídios entremeados com o colágeno ^{39, 42}. Um estudo experimental demonstrou que os lipídios entremeados no tecido fibrolipídico podem regredir da camada íntima aterosclerótica a partir da redução contínua do seu influxo ⁷⁹. Esse seria um possível mecanismo para explicar a redução desse componente com drogas hipolipemiantes, que atuam modulando essa etapa inicial de acúmulo de lipídios na placa aterosclerótica. Nesse sentido, o componente fibrolipídico representaria um etapa reversível da aterosclerose. Alguns outros estudos na literatura também observaram redução do componente fibrolipídico associado à prevenção secundária com estatinas e esse efeito parece se iniciar precocemente após o início do tratamento. Nasu et al ⁵⁸, avaliando coronárias de 80 pacientes com angina estável, sem uso prévio de estatinas, descreveu uma redução significativa no volume total do componente fibrolipídico após 12 meses de tratamento com fluvastatina 60mg e um comportamento oposto, de incremento desse componente, no grupo controle, mantido

sem estatinas. Observou ainda correlação positiva entre a variação no volume total do componente fibrolipídico e as variações no LDL colesterol e nos níveis de PCR de alta sensibilidade. Toi et al ⁸⁰ comparou o efeito agudo de duas estatinas (atorvastatina 10mg e pitavastatina 2mg) sobre a carga e a composição de lesões coronarianas não-culpadas (com obstrução discreta e pouco calcificada) após 2 a 3 semanas de tratamento hipolipemiante, em 160 pacientes com síndrome coronária aguda. No grupo de pacientes tratados com pitavastatina, observou-se redução no volume indexado de placa, acompanhada de redução de volume indexado do componente fibrolipídico. Enquanto no grupo tratado com atorvastatina não se observou variações significativas na carga ou na composição das placas ateroscleróticas. Entretanto, resultados discordantes foram relatados por Hong et al ⁵⁷ em um estudo prospectivo e randomizado que comparou o efeito de duas estatinas (sinvastatina 20mg ou rosuvastatina 10mg) sobre a evolução de placas ateroscleróticas pouco obstrutivas, em 100 pacientes. Nesse estudo, considerando todos os pacientes incluídos, observou-se aumento no volume total do componente fibrolipídico e redução no volume total do componente núcleo necrótico, após um ano de tratamento com estatinas. Entretanto esse estudo avaliou apenas segmentos de 10mm centralizados no ponto de área luminal mínima da lesão, selecionando um quadro a cada 1mm para análise, e utilizou o parâmetro de volume total, que é limitado pela variabilidade nas medidas de comprimento da lesão. Recentemente alguns outros estudos foram publicados também avaliando mudanças na composição da aterosclerose coronária relacionadas ao tratamento com estatinas. O estudo TRUTH ⁵⁹ mostrou resultados bastante semelhantes aos observados nessa tese, em uma análise limitada a placas ateroscleróticas localizadas no vaso-alvo, após 8 meses de tratamento. Comparou o efeito de duas estatinas (pitavastatina e pravastatina) sobre a composição dessas placas, em 164 pacientes com angina estável ou síndrome coronária aguda submetidos à

intervenção coronária percutânea, sem uso prévio de estatinas. Observou em ambos os grupos redução significativa no volume indexado do componente fibrolipídico e incremento do componente calcífico. No grupo tratado com pitavastatina houve também redução no volume indexado do componente fibrótico e incremento no componente necrótico, que não ocorreram de forma significativa com pravastatina. Remodelamento negativo do vaso e estabilização (pravastatina) ou discreta redução (pitavastatina) do volume indexado de placa foram as variações geométricas relatadas, que também foram compatíveis com as observadas nessa tese. O estudo HEAVEN⁸¹ comparou o efeito de duas estratégias de tratamento hipolipemiante sobre a composição da placa aterosclerótica coronária. A estratégia agressiva com atorvastatina em dose alta (80mg) associada a ezetimibe foi comparada ao tratamento convencional com atorvastatina em dose baixa (10mg). Incluíram 89 pacientes com angina estável submetidos à intervenção coronária percutânea e analisaram apenas as artérias que não foram submetidas à intervenção percutânea. Após 12 meses de tratamento, observaram em ambos os grupos redução no volume total dos componentes fibrolipídico e fibrótico, além de incremento significativo no volume total dos componentes calcífico e núcleo necrótico. Apesar das modificações qualitativas da placa, não houve variações no volume total de placa. Também não se observou alterações nos volumes do vaso ou da luz. As pequenas diferenças observadas entre os resultados desse estudo e aqueles verificados nessa tese podem ser atribuídas ao fato do estudo HEAVEN não ter incluído pacientes com síndrome coronária aguda, de ter excluído da análise os vasos-alvo e de ter utilizado como parâmetros de análise volumes totais, sem correção para o comprimento do vaso. Por fim, o estudo VENUS⁸² comparou o efeito de doses diferentes de atorvastatina (40mg versus 10mg) sobre a composição das placas ateroscleróticas. Esse estudo incluiu 40 pacientes com angina estável sem uso prévio de estatinas e estudou as três

artérias coronárias, em análise por lesão, utilizando parâmetros volumétricos totais. Observaram, no geral, redução no volume total dos componentes fibrolipídico e fibrótico, com incremento no volume total dos componentes calcífico e necrótico. No grupo tratado com 40mg de atorvastatina, houve menor taxa de incremento de cálcio e não se observou incremento significativo do componente necrótico. Apesar de o estudo VENUS ter avaliado toda a árvore coronária, realizaram-se análises por lesão (desprezando regiões mais saudias da coronária) e utilizaram-se como parâmetros, medidas de volume total, sem ajustes para o comprimento.

5.2.1.2 Incremento do componente núcleo necrótico

O incremento observado no componente núcleo necrótico requer uma interpretação mais cautelosa. Esse componente representa biologicamente regiões da placa ricas em lipídios e células inflamatórias, como macrófagos, com pouco colágeno, e compõe a base para identificação dos fibroateromas. Sua detecção através da histologia virtual é habitualmente compreendida como um sinal de inflamação, instabilidade ou vulnerabilidade da placa ^{83, 84}. Em estudos transversais, maiores quantidades de componente núcleo necrótico foram associadas a fatores de risco para doença coronária, como diabetes e síndrome metabólica ^{44, 45}, a níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, como PCR de alta sensibilidade ⁸⁵, e a quadro clínico de síndrome coronária aguda ⁸⁴. Além disso, lesões com grande quantidade de componente núcleo necrótico coalescente, em contato direto com a luz, são classificadas ultrassonograficamente como fibroateroma de capa fina, e representam um dos preditores independentes de eventos cardiovasculares maiores ^{5, 77}. Estudos que relataram variações na composição da placa aterosclerótica descreveram resultados

muito discordantes em relação ao comportamento desse componente. Paradoxalmente a redução de risco cardiovascular observada com o uso de estatinas, a maioria dos estudos com ultrassom intracoronário com histologia virtual seriado, avaliando o efeito dessas drogas, relatou incremento ou estabilização na quantidade do componente núcleo necrótico ^{58, 59}. Um das explicações possíveis seria a de que o componente núcleo necrótico possa representar uma fase muito avançada de aterosclerose de forma que as estatinas não seriam capazes de interferir diretamente nesse componente. Entretanto, um estudo descreveu redução do componente núcleo necrótico após tratamento com o inibidor da lipoproteína associada à fosfolipase A2 ⁸⁶ e recentemente outro estudo também relatou “prevenção” do incremento no componente núcleo necrótico em placas de pacientes com doença coronária crônica, após 6 meses de tratamento com atorvastatina em dose moderada ⁸², que não foi reproduzida em outro estudo semelhante ⁸¹. Vários aspectos poderiam justificar a discordância em relação ao comportamento dinâmico do componente núcleo necrótico observado nos diversos estudos. Diferenças nas características da população incluída (como apresentação clínica aguda versus crônica, percentual de diabetes mellitus, nível de LDL-colesterol basal, uso prévio de estatina no momento da inclusão), no tipo de estatina e sua dose utilizada, na eficiência em reduzir o LDL-colesterol e controlar os demais fatores de risco cardiovasculares, no tempo de seguimento até o reestudo, na região da coronária analisada (lesão isolada versus artéria inteira, vaso-alvo versus vaso sem intervenção) e nos parâmetros ultrassonográficos utilizados (volume total versus volume indexado; redução absoluta versus redução percentual) seriam possíveis explicações. Além disso, apesar da histologia virtual ter sido previamente validada através de estudos anatomopatológicos ^{39, 42}, é possível que algum fator relacionado à acurácia dessa tecnologia esteja envolvido. Relatou-se, em modelos porcinos, uma correlação pobre da histologia virtual

com o componente núcleo necrótico⁸⁷. Recentemente, esse questionamento foi reforçado a partir de análises em corações humanos explantados, onde se observou boa sensibilidade (94%), porém baixa especificidade (53%) e baixo valor preditivo positivo (48%) da histologia virtual para detecção de necrose. Esse mesmo estudo, em análises por segmentos arteriais, relatou correlação moderada entre os valores absolutos de necrose quantificados pela histologia virtual e aqueles pela histologia real ($r=0,80$; $p<0,01$), além de ausência de correlação em termos de composição relativa, sugerindo uma incapacidade do método em quantificar acuradamente o componente núcleo necrótico⁸⁸. É possível que o componente núcleo necrótico possa ser superestimado pela histologia virtual em placas calcificadas, observando-se frequentemente a presença de necrose contígua a ilhas de cálcio. Nosso grupo observou um incremento na quantidade do componente necrótico relacionado ao aumento de um componente cálcio-símile (metal do stent), através da análise da composição da placa pré e pós-implante do stent⁸⁹. Descreveu-se uma correlação entre o incremento do componente núcleo necrótico, provavelmente artefactual, e o incremento do componente calcificado, propondo-se uma fórmula para correção da quantidade de componente núcleo necrótico a partir da quantidade de cálcio. Analisando com detalhe as variações na composição da placa observadas nessa tese, verificamos um incremento proporcionalmente maior do componente calcífico em relação ao componente necrótico, apreciado através do incremento significativo da relação cálcio/necrose. Nesse contexto, é possível que o incremento na quantidade de componente núcleo necrótico observado nessa tese, e em alguns outros estudos com estatina, possa ser parcialmente atribuído a um artefato de aumento da quantificação de necrose relacionado ao aumento “real” do componente calcífico.

5.2.1.3 Incremento do componente cálcio denso

O aumento no grau de calcificação da placa observado nessa tese é consistente com os resultados prévios de estudo de prevenção secundária que utilizaram avaliação seriada de escore de cálcio através de tomografia computadorizada. Esse incremento no cálcio ocorre a despeito da redução de risco cardiovascular observada e, apesar de seu mecanismo ainda não estar claro, parece ser pouco influenciado pelas estatinas⁹⁰. Recentemente, um estudo⁵⁹ utilizou ultrassom intracoronário com histologia virtual seriado, após 8 meses de tratamento com estatinas, para analisar apenas lesões residuais em vasos submetidos a intervenção coronária percutânea, obtendo resultados semelhantes de incremento no componente cálcio denso, também associado à remodelamento negativo do vaso. O valor prognóstico do incremento de cálcio nesse contexto ainda é pouco conhecido, de um lado pode significar estabilização da placa enquanto de outro parece ser um fator adicional para indução de inflamação⁹¹.

5.3 Composição do ateroma e remodelamento da coronária

Analisando a possível interação entre a composição da placa aterosclerótica e as alterações geométricas da coronária ao longo do tempo, a principal contribuição desse tese foi identificar uma correlação entre a composição basal da placa aterosclerótica e a resposta de remodelamento vascular da coronária avaliada de forma sequencial, ao longo do tempo, que ocorreu a despeito do fato de não ter havido variação significativa na quantidade de placa. Nessa população de coronarianos sob prevenção secundária, após cerca de 20 meses de seguimento, a resposta de remodelamento constrictiva predominou em relação à resposta expansiva, resultado que corrobora estudos prévios com estatinas e pode estar relacionado a estabilização da doença. Nessa tese, descreveu-

se pela primeira vez *in vivo*, através de ultrassom intracoronário com histologia virtual seriado, que a quantidade basal de componentes não-calcificados da placa, especialmente dos componentes fibrótico e fibrolipídico, correlacionou-se positivamente com a redução de volume indexado da membrana elástica externa, ou seja, com o “encolhimento” do vaso. Resultados na mesma direção foram obtidos a partir da categorização dos segmentos de acordo com a resposta de remodelamento sequencial. Segmentos coronários que sofreram remodelamento constritivo apresentavam, na avaliação basal, volumes indexados de componentes não-calcificados da placa significativamente maiores que os observados nos segmentos que sofreram remodelamento expansivo. Além dessa correlação entre a composição basal da placa e a resposta de remodelamento vascular, observou-se que durante a evolução houve diferença significativa, em termos de variação na composição da placa, entre os segmentos com resposta de remodelamento constritiva e aqueles com resposta de remodelamento expansiva. Segmentos que sofreram remodelamento constritivo apresentaram incremento significativamente maior do componente cálcio denso da placa comparados aos segmentos que sofreram remodelamento expansivo. Além disso, a presença de diabetes mellitus influenciou a resposta remodelamento de tal forma que a ocorrência de remodelamento negativo foi mais frequente em segmentos arteriais de pacientes não-diabéticos comparados aos de pacientes diabéticos. Verificou-se também que alguns fatores sistêmicos modularam a resposta de remodelamento coronariano.

A relação entre composição da placa aterosclerótica e padrão de remodelamento vascular havia sido explorada em poucos estudos, anatomopatológicos ou ultrassonográficos, com resultados conflitantes. A maioria desses estudos teve em comum a limitação de definirem o remodelamento coronário de forma transversal ou estática, utilizando o índice de remodelamento.

Dois estudos anatomopatológicos avaliaram essa relação. Varnava et al ⁶⁶ incluiu 108 placas de 88 pacientes falecidos de morte súbita de causa coronariana, observando que no sítio de maior carga de placa da lesão, o conteúdo lipídico era significativamente maior nas lesões com índice de remodelamento positivo comparado àquelas com índice de remodelamento negativo. Burke et al ⁶⁵ incluiu 36 pacientes falecidos de doença coronariana grave, avaliando 1.318 segmentos coronários de 3 a 4mm com placa aterosclerótica, observando que segmentos com índice de remodelamento positivo apresentaram mais frequentemente grande núcleo lipídico, grande área de cálcio, fibroateroma de capa fina, fibroateroma de capa espessa e hemorragia intraplaca, porém menor área percentual de fibrose, comparado aos segmentos com índice de remodelamento negativo.

Estudos com ultrassom intracoronário em escala de cinza, apesar de sua limitação para caracterização da composição da placa, relataram maior frequência de placas moles e menor conteúdo de cálcio em lesões com índice de remodelamento positivo comparado a lesões com índice remodelamento negativo ^{92, 93}. Mais recentemente, alguns estudos ultrassonográficos transversais utilizaram a histologia virtual para explorar *in vivo* a relação entre a composição da placa e o remodelamento vascular estático, definido pelo índice de remodelamento, mostrando resultados discordantes. Fujii et al ⁶⁹ avaliou 77 lesões de 50 pacientes, observando que as lesões com índice de remodelamento positivo apresentaram área média do componente fibrolipídico significativamente maior que as demais lesões, além disso identificaram uma relação linear entre o índice de remodelamento e a área de placa do componente fibrolipídico. Intrigantemente, contrariando os resultados anatomopatológicos, observaram menor conteúdo núcleo necrótico nas lesões com índice de remodelamento positivo comparadas àquelas com índice de remodelamento negativo. Esse resultado

inesperado também foi observado em outro estudo ⁷⁰ que analisou apenas o ponto de área luminal mínima da lesão, identificando menor área de componente núcleo necrótico nas lesões com índice de remodelamento positivo comparadas às demais lesões. Os resultados desses dois estudos contrariam os resultados dos estudos anatomopatológicos e o resultado de um terceiro estudo ultrassonográfico transversal com histologia virtual ⁷¹ que observou maior conteúdo núcleo necrótico nas lesões com índice de remodelamento positivo comparadas as demais lesões e identificou uma correlação positiva entre o conteúdo núcleo necrótico e o índice de remodelamento e uma correlação inversa entre o conteúdo de componente fibrótico e o índice de remodelamento. A discordância de resultados entre esses estudos pode ser explicada a partir de diversos aspectos como diferenças nas populações incluídas, no método de imagem utilizado e nos critérios adotados para definição do índice de remodelamento. Entretanto, a principal limitação para esses resultados está na natureza transversal da definição de remodelamento vascular utilizada nesses estudos (índice de remodelamento), que não leva em consideração as verdadeiras alterações dinâmicas ocorridas na placa e no vaso ao longo do tempo, que são essenciais para caracterização do processo de remodelamento, além disso, essa definição transversal não permite maiores distinções relativas ao grau de “amadurecimento do processo aterosclerótico” sendo muito difícil distinguir o comportamento de sítios com placas “jovens”, potencialmente mais sujeitas à transformações, do comportamento de sítios com placas maduras, algumas em estágio aterosclerótico avançado, onde se observam transformações geométricas e qualitativas já estabelecidas, tipicamente com “encolhimento” vascular e calcificação.

Apenas dois outros estudos recém publicados exploraram de algum modo a relação entre composição da placa aterosclerótica e remodelamento vascular, analisado

de forma sequencial, ao longo do tempo, como nessa tese. Samady et al⁶³ estudou a relação entre *shear stress* e as transformações na placa aterosclerótica e no remodelamento vascular ao longo do tempo. Observou que segmentos de baixo *shear stress*, comparados aos segmentos com *shear stress* intermediário, exibiram maior progressão de placa, maior incremento no componente núcleo necrótico e mais remodelamento negativo, enquanto segmentos com elevado *shear stress*, também comparados aos segmentos de *shear stress* intermediário, exibiram maior progressão de componentes núcleo necrótico e cálcio denso, maior regressão de componentes fibrótico e fibrolipídico, com resposta de remodelamento expansiva. Nesse estudo, não foi descrito uma análise específica a respeito da relação entre composição da placa e remodelamento vascular; além disso as variações de carga e composição da placa, bem com as variações nas dimensões da luz e da membrana elástica externa (para definir a resposta de remodelamento) foram obtidas a partir de comparações pareadas quadro a quadro entre os estudos basal e de seguimento, que apresentam confiabilidade muito limitada, por mais metuculoso que seja o processo de pareamento. No outro estudo, uma subanálise do estudo TRUTH, Nozue et al⁹⁴ compararam a resposta de remodelamento arterial e as variações da composição da placa entre as lesões que apresentaram progressão versus as que apresentaram regressão da aterosclerose coronária durante o tratamento com estatinas por 8 meses. Avaliaram somente lesões residuais, discretas a moderadas, localizadas no vaso-alvo de pacientes submetidos a angioplastia coronária. As lesões que exibiram regressão de placa apresentaram mais frequentemente remodelamento negativo. Do ponto de vista da composição da aterosclerose, as lesões que exibiram regressão da placa apresentaram redução no componente fibrótico, enquanto aquelas que exibiram progressão apresentaram incremento desse componente. Os resultados desse estudo são de certo modo concordantes com os observados nessa

tese, na medida que identificaram como resposta de remodelamento predominante, o remodelamento constrictivo, que se associou a regressão de placa. Entretanto, nesse estudo, também não foi descrita uma análise específica da relação entre composição basal da placa e resposta de remodelamento vascular.

Admite-se que a relação entre a composição da placa aterosclerótica e o remodelamento vascular possa ter natureza direta (causa-efeito) ou indireta. A relação direta diz respeito ao estresse circunferencial na parede do vaso sobre a placa aterosclerótica que é redistribuído e retransmitido para as áreas adjacentes à parede do vaso, atrás da placa, potencialmente causando distensão dos tecidos e conseqüentemente o remodelamento vascular ⁹⁵. Nesse contexto, é razoável considerar que diferenças na deformabilidade, compressibilidade e complacência da placa aterosclerótica relacionadas a sua composição e distribuição espacial influenciem no processo de remodelamento vascular. Esse conceito de “amortecimento” e retransmissão do estresse parietal para os tecidos adjacentes a parede do vaso seria um possível mecanismo para os resultados observados nessa tese, na medida em que placas ricas em tecidos não calcificados provavelmente apresentem diferenças quanto a deformabilidade, compressibilidade e capacidade de “amortecer” o estresse parietal, potencialmente implicadas no favorecimento da resposta de remodelamento constrictivo observada. A relação indireta entre composição da placa e remodelamento vascular parece ainda mais consistente. O remodelamento arterial depende provavelmente de uma interação complexa entre fatores de crescimento e metaloproteinases modulando a migração e distribuição das células musculares lisas bem como a deposição e degradação do colágeno. Esse processo é fortemente regulado pelas células inflamatórias, em especial os macrófagos, que são os principais estimuladores e produtores das metaloproteinases. Portanto, o grau de infiltrado inflamatório seria o fator causal comum que determinaria

tanto a composição da placa aterosclerótica como o padrão de remodelamento vascular⁹⁵. Esse mecanismo indireto, centralizado no processo inflamatório, também é suportado pelos resultados observados nessa tese, na medida que as placas de maior volume indexado, ricas em componentes não calcificados, que sofreram remodelamento negativo na evolução, seriam possivelmente placas mais “jovens” (com atividade inflamatória mais intensa?) com maior capacidade de reposta ao tratamento de prevenção secundária, que possivelmente condicionou a estabilização do volume de placa, a transformação da sua composição com desvio de um perfil fibrolipídico para um perfil mais calcificado e a resposta de remodelamento constrictiva. Interessantemente, segmentos arteriais de pacientes diabéticos apresentaram menos frequentemente reposta de remodelamento constrictiva, que pode estar relacionada a um grau mais avançado de aterosclerose na avaliação inicial ou a uma característica metabólica ou inflamatória de menor responsividade a prevenção secundária entre esses pacientes. Além desse aspecto inflamatório local na placa, mediadores sistêmicos modularam o remodelamento, tendo a insulinemia se correlacionado positivamente com a expansão do vaso, enquanto PCR de alta sensibilidade correlacionou-se positivamente com a resposta constrictiva, fortalecendo um mecanismo inflamatório e metabólico para o processo.

Esses achados corroboram o conceito de que a resposta de remodelamento arterial na coronária não é simplesmente uma variação passiva do tamanho do vaso em consequência ao acúmulo ou a redução da placa aterosclerótica, mas sim um processo complexo com determinantes (hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios) locais e sistêmicos, intimamente relacionado à placa aterosclerótica. O remodelamento é parte importante da fisiopatologia da aterosclerose e deve ser considerado um alvo terapêutico potencial no tratamento da doença coronária.

5.4 Limitações desse estudo

Algumas limitações devem ser observadas para interpretação mais adequada desse estudo. Apesar do ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual ser atualmente considerado o método de escolha para avaliação da composição da placa aterosclerótica coronariana *in vivo*, esse método ainda apresenta algumas limitações, como resolução espacial insuficiente para detectar capa fibrosa fina ou erosão endotelial (marcadores de vulnerabilidade da placa); possível codificação artificial e inadequada de componente núcleo necrótico na região de sombra acústica do componente cálcio denso; impossibilidade de caracterização do trombo que habitualmente é codificado como componente fibrolipídico; além da possibilidade de codificação artificial de componente cálcio denso na região próxima ao lúmen.

Em relação a predição de eventos, como esse estudo foi um análise exploratória, é importante observar que a despeito do tempo de seguimento dos pacientes ter sido longo, de terem sido incluídos pacientes de alto risco e do percentual de revascularização anatômica completa no procedimento índice ter sido relativamente baixo, o número de eventos não relacionados a lesões-alvo do procedimento índice foi pequeno e isso pode ter limitado o poder do estudo para detectar correlações entre a composição da placa aterosclerótica na árvore coronária proximal e a ocorrência de eventos.

Do ponto de vista da avaliação de progressão ou regressão ultrassonográfica da aterosclerose o pareamento das imagens entre o procedimento índice e o reestudo é uma possível fonte de erro, muito embora esse pareamento tenha sido realizado meticulosamente, por analista experiente em ultrassom, com o auxílio da angiografia e

de imagens ultrassonográficas dinâmicas, para identificação precisa das referências anatômicas. Ainda em relação a avaliação da progressão ultrassonográfica da aterosclerose, análises por vaso ou por segmento coronário apresentam o viés de correlação relacionado ao agrupamento de segmentos arteriais ou de artérias de um mesmo paciente, entretanto a reprodutibilidade dos resultados nas três instâncias (paciente, artéria e segmento arterial) reforçou a confiabilidade das observações. Um outro aspecto a ser comentado foi que esse estudo procurou avaliar as modificações na carga e na composição da aterosclerose em toda a árvore coronária de pacientes sob prevenção secundária em “mundo real” de tal forma que o reestudo ultrassonográfico foi motivado por indicação clínica, sendo realizado em 78% da população incluída, de modo que o tempo de seguimento até o reestudo foi variável e, em média, mais longo que o utilizado nos demais estudos publicados.

Em relação à análise da influência da composição da placa aterosclerótica sobre a resposta de remodelamento vascular, é importante observar que diferenças no grau de vasodilatação da coronária entre o estudo basal e o reestudo podem impactar na avaliação do remodelamento, embora tenha sido administrada nitroglicerina intracoronária, na mesma dose, antes da aquisição ultrassonográfica em ambos os procedimentos. Por fim para categorização da resposta de remodelamento dos segmentos arteriais utilizou-se a fórmula recomendada por consenso^{74, 75}, que é definida a partir da razão entre a variação de volume indexado da membrana elástica externa e a variação de volume indexado de placa, de tal forma que o valor absoluto dessa razão sofre distorções para variações de placa próximas a zero. Entretanto diante dos níveis de corte utilizados para categorização, a grandeza do valor absoluto da relação deixa de ter importância, além disso a análise de remodelamento realizada utilizando a variável

contínua de diferença no volume indexado da membrana elástica externa mostrou resultados concordantes, fortalecendo a confiabilidade nos resultados observados.

6 CONCLUSÕES

1. Em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea, mantidos sob estratégias de prevenção secundária no "mundo real", os índices de composição média da aterosclerose na árvore coronariana proximal não foram capazes de discriminar a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores.
2. O comportamento dinâmico da aterosclerose coronária nesses pacientes foi compatível com estabilização da doença, ocorrendo variação não significativa na quantidade de placa, redução luminal associada a remodelamento negativo do vaso e modificação nos constituintes da placa com desvio progressivo de um "perfil fibrolipídico" para um "perfil mais calcificado". A quantidade basal de componentes não-calcificados da placa aterosclerótica modulou as alterações geométricas direcionadas para o remodelamento constrictivo do vaso, que por sua vez cursou com incremento no grau de calcificação da placa e foi menos frequente em pacientes diabéticos.

7 ANEXOS

7.1 Anexo A

Tabela 16 - Características da intervenção coronária percutânea basal

Procedimento index – Características da intervenção (N= 67 pacientes)	
Artérias tratadas (Vasos-alvo)	94
Tronco da artéria coronária esquerda	3 (3%)
Artéria descendente anterior	42 (45%)
Artéria circunflexa	22 (23%)
Artéria coronária direita	21 (22%)
Outros ramos significativos	6 (7%)
Número de artérias tratadas por paciente	1,40 ± 0,71
Lesões tratadas	98
Número de lesões tratadas por paciente	1,46 ± 0,75
Stents implantados	104
Número de stents implantados por paciente	1,55 ± 0,88
Tipos de stents implantados	
Stents convencionais	93 (89%)
Stents farmacológicos	11 (11%)

Dados expressos por média ± desvio padrão para variáveis contínuas ou por frequência absoluta (percentual) para variáveis categóricas.

7.2 Anexo B

Tabela 17 - Variações nos parâmetros de VH-IVUS seriado: análise por paciente

VH-IVUS seriado – Análise por paciente (N=52 pacientes)				
	Basal	Seguimento	Variação	p
Luz (mm ³ /mm)	9,07 ± 2,52	8,85 ± 2,28	-0,22 ± 1,16	0,17
EEM (mm ³ /mm)	15,12 ± 3,45	14,87 ± 3,11	-0,25 ± 1,25	0,16
Placa+média (mm ³ /mm)	6,05 ± 1,89	6,03 ± 1,83	-0,03 ± 0,69	0,77
PAV (%)	40,1 ± 8,9	40,5 ± 9,1	0,4 ± 4,7	0,58
Fibrótico (mm ³ /mm)	1,80 ± 0,93	1,69 ± 0,90	-0,12 ± 0,42	0,053
Fibrótico (%)	62,3 ± 6,4	58,8 ± 9,9	-3,5 ± 7,5	0,01
Fibrolipídico (mm ³ /mm)	0,40 ± 0,26	0,31 ± 0,26	- 0,09 ± 0,30	0,01
Fibrolipídico (%)	14,2 ± 5,2	10,7 ± 6,1	- 3,5 ± 7,5	0,01
Núcleo Necrótico (mm ³ /mm)	0,49 ± 0,36	0,58 ± 0,36	0,08 ± 0,20	0,046
Núcleo Necrótico (%)	16,1 ± 5,7	19,5 ± 8,0	3,4 ± 9,0	<0,01
Cálcio denso (mm ³ /mm)	0,23 ± 0,24	0,34 ± 0,33	0,11 ± 0,17	<0,01
Cálcio denso (%)	7,4 ± 4,6	11,0 ± 7,0	3,6 ± 0,49	<0,01
Relação Cálcio/Necrose	0,45 ± 0,21	0,56 ± 0,26	0,10 ± 0,23	<0,01
Comprimento (mm)	117,8 ± 44,3	123,1 ± 47,1	(r=0,96; p<0,01)	

Dados expressos por média ± desvio padrão. VH-IVUS = ultrassom intracoronário com histologia virtual; EEM = membrana elástica externa; PAV = percentual de volume do ateroma

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lotufo PA, Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Bensenor IM. Income and heart disease mortality trends in sao paulo, brazil, 1996 to 2010. *International journal of cardiology*. 2012
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J, American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics--2011 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM, Pravastatin or Atorvastatin E, Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction I. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350:1495-1504
4. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290-2295
5. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, Investigators P. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *The New England journal of medicine*. 2011;364:226-235
6. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KK. Beyond restenosis: Five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*. 2004;110:1226-1230
7. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, Detre KM, Wilensky RL. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005;111:143-149
8. Falk E, Wilensky RL. Prediction of coronary events by intravascular imaging. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2012;5:S38-41
9. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:C13-18
10. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32:2045-2051
11. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reekter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part i. *Circulation*. 2003;108:1664-1672
12. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reekter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller

- JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part ii. *Circulation*. 2003;108:1772-1778
13. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelm Dahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12:56-62
 14. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *European heart journal*. 1988;9:1317-1323
 15. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78:1157-1166
 16. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *The New England journal of medicine*. 1997;336:1276-1282
 17. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281:921-926
 18. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20:1262-1275
 19. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1987;316:1371-1375
 20. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-2342
 21. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR, Jr., Tajik AJ, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging: In vitro validation and pathologic correlation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;16:145-154
 22. Di Mario C, The SH, Madretsma S, van Suylen RJ, Wilson RA, Bom N, Serruys PW, Gussenhoven EJ, Roelandt JR. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: An in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocardiogr*. 1992;5:135-146
 23. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation*. 1994;89:2570-2577
 24. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, Gorge G, Haude M, Baumgart D, Shah V, von Birgelen C, Sack S, Boudoulas H, Erbel R. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart*. 1999;81:621-627
 25. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, Nissen SE. The dilemma of diagnosing coronary calcification: Angiography versus intravascular ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27:832-838
 26. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K. Morphology of vulnerable coronary plaque: Insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:106-111
 27. Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, Pinnow E, Berzinger CO, Bui AB, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Waksman R, Laird JR, Jr., Kent KM, Weissman NJ. Intravascular

- ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2889-2893
28. Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, Takebayashi H, Dangas G, Moussa I, Mehran R, Lansky AJ, Kreps E, Collins M, Colombo A, Stone GW, Leon MB, Moses JW. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: A comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:2473-2478
 29. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee SW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: A three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation*. 2004;110:928-933
 30. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, Nakamura Y, Yamashita H, Yamagishi H, Takeuchi K, Naruko T, Haze K, Becker AE, Yoshikawa J, Ueda M. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: An intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2004;110:3424-3429
 31. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation*. 2003;108:2757-2762
 32. Hong MK, Lee CW, Kim YH, Park DW, Lee SW, Park CB, Jang JS, Han KH, Cheong SS, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Usefulness of follow-up low-density lipoprotein cholesterol level as an independent predictor of changes of coronary atherosclerotic plaque size as determined by intravascular ultrasound analysis after statin (atorvastatin or simvastatin) therapy. *The American journal of cardiology*. 2006;98:866-870
 33. Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, van Houwelingen GK, Eggebrecht H, Bose D, Wieneke H, Verhorst PM, Erbel R. Relation between plaque progression and low-density lipoprotein cholesterol during aging as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound of the left main coronary artery. *The American journal of cardiology*. 2006;98:1419-1423
 34. Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, Stoel MG, Eggebrecht H, Wieneke H, Fahy M, Neumann T, van der Palen J, Louwerenburg HW, Verhorst PM, Erbel R. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:446-452
 35. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, van Houwelingen KG, Deppermann N, Schmermund A, Bose D, Eggebrecht H, Neumann T, Gossel M, Wieneke H, Erbel R. Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores versus plaque progression as measured by serial intravascular ultrasound in left main coronary arteries. *Circulation*. 2004;110:1579-1585
 36. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, Uno K, Tuzcu EM, Nissen SE. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2399-2407
 37. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN, Investigators R. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291:1071-1080
 38. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM, Investigators A. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of

- coronary atherosclerosis: The asteroid trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295:1556-1565
39. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002;106:2200-2206
 40. Mehta SK, McCrary JR, Frutkin AD, Dolla WJ, Marso SP. Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of coronary atherosclerosis: An emerging technology for the assessment of vulnerable plaque. *European heart journal*. 2007;28:1283-1288
 41. Moore MP, Spencer T, Salter DM, Kearney PP, Shaw TR, Starkey IR, Fitzgerald PJ, Erbel R, Lange A, McDicken NW, Sutherland GR, Fox KA. Characterisation of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: In vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart*. 1998;79:459-467
 42. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: A validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:2405-2412
 43. Konig A, Margolis MP, Virmani R, Holmes D, Klauss V. Technology insight: In vivo coronary plaque classification by intravascular ultrasonography radiofrequency analysis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:219-229
 44. Zheng M, Choi SY, Tahk SJ, Lim HS, Yang HM, Choi BJ, Yoon MH, Park JS, Hwang GS, Shin JH. The relationship between volumetric plaque components and classical cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome a 3-vessel coronary artery virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:503-510
 45. Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Mintz GS, Saito S, Klaus V, Margolis P, Carlier S, Goedhart D, Schwartz R. Synergistic effect of cardiovascular risk factors on necrotic core in coronary arteries: A report from the global intravascular radiofrequency data analysis registry. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2009;2:629-636
 46. Garcia-Garcia HM, Mintz GS, Lerman A, Vince DG, Margolis MP, van Es GA, Morel MA, Nair A, Virmani R, Burke AP, Stone GW, Serruys PW. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: Recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009;5:177-189
 47. Obaid DR, Calvert PA, McNab D, West NE, Bennett MR. Identification of coronary plaque sub-types using virtual histology intravascular ultrasound is affected by inter-observer variability and differences in plaque definitions. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2012;5:86-93
 48. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Margolis PM, Virmani R, Surmely JF, Ehara M, Kinoshita Y, Fujita H, Kimura M, Asakura K, Asakura Y, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T. Impact of intramural thrombus in coronary arteries on the accuracy of tissue characterization by in vivo intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *The American journal of cardiology*. 2008;101:1079-1083
 49. Shin ES, Garcia-Garcia HM, Garg S, Serruys PW. A comparison between plaque-based and vessel-based measurement for plaque component using volumetric intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2011;27:491-497
 50. Wykrzykowska JJ, Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Maehara A, Fahy M, Xu K, Inguez A, Fajadet J, Lansky A, Templin B, Zhang Z, de Bruyne B, Weisz G, Serruys PW, Stone GW. Longitudinal distribution of plaque burden and necrotic core-rich plaques in nonculprit

- lesions of patients presenting with acute coronary syndromes. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2012;5:S10-18
51. Karha J, Murphy SA, Kirtane AJ, de Lemos JA, Aroesty JM, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, Gibson CM, Group TS. Evaluation of the association of proximal coronary culprit artery lesion location with clinical outcomes in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2003;92:913-918
 52. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, Karha J, Cannon CP, Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Ohman EM, Antman EM. Distance from the coronary ostium to the culprit lesion in acute st-elevation myocardial infarction and its implications regarding the potential prevention of proximal plaque rupture. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;15:189-196
 53. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation*. 2004;110:278-284
 54. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Lee BK, Yang TH, Kim YH, Song JM, Han KH, Kang DH, Cheong SS, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. The site of plaque rupture in native coronary arteries: A three-vessel intravascular ultrasound analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:261-265
 55. Fujii K, Kawasaki D, Masutani M, Okumura T, Akagami T, Sakoda T, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. Oct assessment of thin-cap fibroatheroma distribution in native coronary arteries. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2010;3:168-175
 56. Kaneda H, Terashima M, Yamaguchi H. The role of intravascular ultrasound in the determination of progression and regression of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:175-185
 57. Hong MK, Park DW, Lee CW, Lee SW, Kim YH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:679-688
 58. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Tanaka N, Kimura M, Ehara M, Kinoshita Y, Matsubara T, Matsuo H, Asakura K, Asakura Y, Terashima M, Takayama T, Honye J, Hirayama A, Saito S, Suzuki T. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:689-696
 59. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Sozu T, Terashima M, Michishita I. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *American heart journal*. 2012;163:191-199 e191
 60. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, Hillen B, Borst C. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: The remodeling paradox. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:655-662
 61. Rodriguez-Granillo GA, de Winter S, Bruining N, Ligthart JM, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, de Feyter PJ, Investigators EP. Effect of perindopril on coronary remodelling: Insights from a multicentre, randomized study. *European heart journal*. 2007;28:2326-2331
 62. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, Wang C, Wolski K, Lin S, Sipahi I, Nicholls SJ, Magyar WA, Loyd A, Churchill T, Crowe T, Nissen SE. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: Serial intravascular ultrasound observations from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (reversal) trial. *Circulation*. 2006;113:2826-2834
 63. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, Maynard C, Timmins LH, Quyyumi AA, Giddens DP. Coronary artery wall shear stress is associated with

- progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:779-788
64. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : An intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101:598-603
 65. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:297-303
 66. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105:939-943
 67. Takano M, Mizuno K, Okamatsu K, Yokoyama S, Ohba T, Sakai S. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: Analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38:99-104
 68. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, Tsujioka H, Matsumoto H, Arita Y, Ookochi K, Kuroi A, Kataiwa H, Tanimoto T, Ikejima H, Takarada S, Kubo T, Hirata K, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity c-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73:1291-1295
 69. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Bose D, Erbel R, de Ribamar Costa J, Jr., Kimura M, Sano K, Costa RA, Lui J, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *The American journal of cardiology*. 2005;96:1476-1483
 70. Surmely JF, Nasu K, Fujita H, Terashima M, Matsubara T, Tsuchikane E, Ehara M, Kinoshita Y, Takeda Y, Tanaka N, Katoh O, Suzuki T. Association of coronary plaque composition and arterial remodelling: A virtual histology analysis by intravascular ultrasound. *Heart*. 2007;93:928-932
 71. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, McFadden E, de Jaegere PP, de Feyter P. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart*. 2006;92:388-391
 72. Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: An in vivo intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27:1571-1576
 73. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nicholls SJ, Crowe T, Kapadia S, Nissen SE. Static and serial assessments of coronary arterial remodeling are discordant: An intravascular ultrasound analysis from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering (reversal) trial. *American heart journal*. 2006;152:544-550
 74. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American college of cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (ivus). A report of the american college of cardiology task force on clinical expert consensus documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:1478-1492
 75. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, Tardif JC, Serruys PW. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011;6:1123-1130, 1129
 76. Moreno PR, Kini A. Resolution of inflammation, statins, and plaque regression. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2012;5:178-181

77. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, Schofield PM, Braganza D, Clarke SC, Ray KK, West NE, Bennett MR. Association between ivus findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: The viva (vividus in vulnerable atherosclerosis) study. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011;4:894-901
78. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Nakajima K, Tamada H, Suzuki H, Ohnishi T, Kakuta Y, Nakano T, Yeung AC. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: An intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:63-69
79. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE, Sukhova GK, Libby P. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: A potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation*. 1998;97:2433-2444
80. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, Kageyama M, Kikuchi A, Tokura M, Kanaya T, Abe S, Matsuda R, Kaneko N. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque. Comparison with atorvastatin. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73:1466-1472
81. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, Uhrova J, Martasek P, Downe RW, Wahle A, Sonka M, Mrazek V, Aschermann M, Linhart A. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: Heaven study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76:176-183
82. Lee SW, Hau WK, Kong SL, Chan KK, Chan PH, Lam SC, Tam FC, Wong MK, Chan CW, Lam YM, Tse HF, Chan RH. Virtual histology findings and effects of varying doses of atorvastatin on coronary plaque volume and composition in statin-naive patients. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012
83. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30:1282-1292
84. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys PW. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:2038-2042
85. Kubo T, Matsuo Y, Hayashi Y, Yamano T, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Takarada S, Hirata K, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. High-sensitivity c-reactive protein and plaque composition in patients with stable angina pectoris: A virtual histology intravascular ultrasound study. *Coronary artery disease*. 2009;20:531-535
86. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verhey S, Aschermann M, Duckers H, Bleie O, Dudek D, Botker HE, von Birgelen C, D'Amico D, Hutchinson T, Zambanini A, Mastik F, van Es GA, van der Steen AF, Vince DG, Ganz P, Hamm CW, Wijns W, Zalewski A, Integrated B, Imaging Study I. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase a(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation*. 2008;118:1172-1182
87. Thim T, Hagensen MK, Wallace-Bradley D, Granada JF, Kaluza GL, Drouet L, Paaske WP, Botker HE, Falk E. Unreliable assessment of necrotic core by virtual histology intravascular ultrasound in porcine coronary artery disease. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2010;3:384-391
88. Brugaletta S, Cola C, Martin-Yuste V, Vilahur G, Oriol J, Padro T, Guerra JM, Borrás R, Badimon L, Sabate M. Qualitative and quantitative accuracy of ultrasound-based virtual histology for detection of necrotic core in human coronary arteries. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2014;30:469-476

89. Sales FJ, Falcao BA, Falcao JL, Ribeiro EE, Perin MA, Horta PE, Spadaro AG, Ambrose JA, Martinez EE, Furuie SS, Lemos PA. Evaluation of plaque composition by intravascular ultrasound "virtual histology": The impact of dense calcium on the measurement of necrotic tissue. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010;6:394-399
90. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Jones SR. Coronary artery calcium progression: An important clinical measurement? A review of published reports. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:1613-1622
91. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, Florey O, Smythe CD, McCarthy GM, Landis RC, Haskard DO. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase c and map kinase pathways: A vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circulation research*. 2005;96:1248-1256
92. Fuessl RT, Kranenberg E, Kiausch U, Baer FM, Sechtem U, Hopp HW. Vascular remodeling in atherosclerotic coronary arteries is affected by plaque composition. *Coronary artery disease*. 2001;12:91-97
93. Sabate M, Kay IP, de Feyter PJ, van Domburg RT, Deshpande NV, Ligthart JM, Gijzel AL, Wardeh AJ, Boersma E, Serruys PW. Remodeling of atherosclerotic coronary arteries varies in relation to location and composition of plaque. *The American journal of cardiology*. 1999;84:135-140
94. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Sato A, Nozato T, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Terashima M, Michishita I, Investigators T. Comparison of arterial remodeling and changes in plaque composition between patients with progression versus regression of coronary atherosclerosis during statin therapy (from the truth study). *The American journal of cardiology*. 2012;109:1247-1253
95. Davies MJ. Glagovian remodelling, plaque composition, and stenosis generation. *Heart*. 2000;84:461-462

APÊNDICES

Atividade acadêmica relacionada ao desenvolvimento da tese

Trabalhos apresentados em congressos em publicados em anais

1. **Falcão BA**, Falcão JLA, Morais GR, Silva RC, Soares PR, Ribeiro EE, Horta PE, Kajita LJ, Kalil-Filho R, Lemos PA. Moduladores locais e sistêmicos do remodelamento coronariano sequencial em humanos: a face oculta da doença aterosclerótica. Apresentado como tema livre oral no XXXIV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2013; São Paulo, Brasil. (Este tema livre concorreu entre os 5 melhores temas livres na categoria melhor pesquisa aplicada “Prof. Dr. Luiz Venere Décourt”).
2. **Falcão BA**, Falcão JLA, Morais GR, Silva RC, Soares PR, Spadaro AG, Kalil-Filho R, Lemos PA. Modificação temporal da composição da placa aterosclerótica em pacientes com doença coronária sob prevenção secundária: desvio de um perfil fibrolipídico para um perfil mais calcificado durante a evolução tardia. Apresentado como tema livre oral no XXXIV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2013; São Paulo, Brasil.
3. **Falcão BA**, Falcão JLA, Morais GR, Silva RC, Soares PR, Campos CA, Gama MN, Kalil-Filho R, Lemos PA. Determinantes multifatoriais locais e sistêmicos do remodelamento arterial: avaliação através de um novo método para estimar o remodelamento em um ponto no tempo da evolução da doença coronária. Apresentado como tema livre oral no XXXIV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2013; São Paulo, Brasil.
4. **Falcão BA**, Silva RC, Falcão JLA, Morais GR, Soares PR, Perin MA, Horta PE, Kajita LJ, Kalil-Filho R, Lemos PA. O implante do stent coronário modifica a evolução da aterosclerose da artéria tratada em relação às demais coronárias? Apresentado como tema livre oral no XXXIV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2013; São Paulo, Brasil.
5. **Falcão BA**, Falcão JLA, Morais GR, Silva RC, Soares PR, Kalil-Filho R, Lemos PA. Avaliação prospectiva do remodelamento coronário através da histologia virtual. Apresentado como poster no Congresso Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista – Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2013; São Paulo, Brasil. (Este tema livre recebeu o 9º lugar do Prêmio RBCI: Julgamento no Congresso)
6. **Falcão BA**, Falcão JLA, Morais GR, Silva RC, Soares PR, Kalil-Filho R, Lemos PA. Determinantes do estado de remodelamento coronário. Apresentado como poster no Congresso Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista – Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2013; São Paulo, Brasil. (Este tema livre recebeu o 3º lugar do Prêmio RBCI: Julgamento no Congresso)
7. **Falcão BA**, Falcão JLA, Morais GR, Silva RC, Soares PR, Falcao RA, Kalil-Filho R, Lemos PA. O implante de stent coronário modifica a evolução da aterosclerose? Apresentado como poster no Congresso Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista – Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2013; São Paulo, Brasil.

8. **Falcão BA**, Falcão JLA, Morais GR, Silva RC, Soares PR, Falcao RA, Kalil-Filho R, Lemos PA. Variações *in vivo* na composição da placa aterosclerótica. Apresentado como poster no Congresso Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista – Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2013; São Paulo, Brasil. (Este tema livre recebeu o 6º lugar do Prêmio RBCI: Julgamento no Congresso)
9. **Falcão BA**, Morais GR, Falcão JLA, Silva RC, Soares PR, Falcao RA, Lemos PA. Ultrassom intracoronário com histologia virtual do tronco da artéria coronária esquerda prediz carga e composição da aterosclerose na árvore coronariana. Apresentado como tema livre oral no XXXIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2012; São Paulo, Brasil.
10. Falcão JLA, Falcão C, Mont'alverne R, Falcão SN, **Falcão BA**, Falcão RA, Falcão EA, Falcão LA, Falcão J. Angina estável em jovem com testes funcionais duvidosos e escore de cálcio zero: papel da TC coronária com contraste. Apresentado como tema livre oral no XXXIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2012; São Paulo, Brasil.
11. **Falcão BA**, Morais GR, Falcão JLA, Silva RC, Soares PR, Falcao RA, Lemos PA Efeito paradoxal da prevenção secundária em pacientes com aterosclerose coronariana: índices elevados de calcificação predizem pior prognóstico? Apresentado como tema livre oral no XXXIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2012; São Paulo, Brasil.
12. **Falcão BA**, Morais GR, Falcão JLA, Silva RC, Soares PR, Falcao RA, Lemos PA. Ultrassom com histologia virtual do tronco da coronária esquerda: uma janela para avaliar carga e composição da aterosclerose na árvore coronária. Apresentado como poster no Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2012; Salvador, Brasil.
13. **Falcão BA**, Silva RC, Falcão JLA, Morais GR, Soares PR, Falcao RA, Lemos PA. O stent modifica a evolução da aterosclerose coronária em áreas não tratadas do vaso-alvo? Apresentado como poster no Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2012; Salvador, Brasil.
14. **Falcão BA**, Morais GR, Falcão JLA, Silva RC, Falcao RA, Perin MA, Ribeiro EE, Martinez EE, Lemos PA. Progressão da doença arterial coronária em pacientes de alto risco: seguimento ultrassonográfico tardio do tronco da artéria coronária esquerda. Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2011; Pinhais, Paraná, Brasil. (Este tema livre recebeu o Prêmio Abbott de melhor trabalho do congresso)
15. Morais GR, **Falcão BA**, Falcão JLA, Silva RC, Ribeiro EE, Lemos PA. Análise comparativa através de ultrassom intracoronário com histologia virtual entre segmentos angiograficamente normais e segmentos com estenose luminal significativa. Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2011; Pinhais, Paraná, Brasil. (Este tema livre recebeu o 3º lugar do Prêmio RBCI: Julgamento no Congresso)
16. **Falcão BA**, Morais GR, Falcão JLA, Silva RC, Ribeiro EE, Martinez EE, Lemos PA Intravascular ultrasound assessment of atherosclerotic burden at the left main

- significantly predicts the disease extension in the rest of coronary tree. Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2011; Pinhais, Paraná, Brasil. (Este tema livre recebeu o 2º lugar do Prêmio RBCI: Julgamento no Congresso)
17. Falcão JLAA, Gurudevan SV, Shiozaki A, Coelho-Filho OR, **Falcão BAA**, Sales FJR, Martinez EE, Ribeiro EE, Rochitte CE, Narula J, Lemos PA. Significant association between coronary plaque composition by 64-slice multidetector computed tomography and intravascular ultrasound virtual histology: results from a prospective matched comparison. *Rev Bras Cardiol Invas* 2009; 17 (2 Supl.1):p64. Apresentado como tema livre com apresentação pôster número 126, no XV Congresso da Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista / XXXI Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2009; Rio de Janeiro, Brasil. (Este tema livre foi premiado como o 9º melhor tema livre do XV Congresso da Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista / XXXI Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista)
 18. Falcão JLAA, Shiozaki AA, Coelho-Filho OR, **Falcão BAA**, Spadaro AG, Campos CAHM, Marchiori GGA, Ribeiro EE, Martinez EE, Rochitte CE, Lemos PA. Associação entre a densidade radiológica da placa aterosclerótica coronária à TC de 64 colunas de detectores e a composição da placa à histologia virtual. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(3 Suppl.1): p85. Apresentado como tema livre oral número 331, no 64º Congresso Brasileiro de Cardiologia; 2009; Salvador, Brasil.
 19. Lemos PA, Falcão JLAA, Gurudevan SV, Shiozaki AA, Coelho-Filho OR, **Falcão BAA**, Martinez EE, Kalil-Filho R, Rochitte CE, Ramires JA, Narula J. Three- vessel whole-artery coronary imaging: comparison between 64-slice computed tomography versus intravascular ultrasound. *Circulation* 2009; 120(3 Suppl. 18): p301. Apresentado como abstract (e-poster) número 207 no American Heart Scientific Sessions; 2009; Orlando, Estados Unidos da América.
 20. Sales FJR, Falcão JLAA, **Falcão BAA**, Furuie SS, Lemos PA. Evidences of Possible Necrotic-Core Artifact around Dense Calcium in Virtual Histology Images. *Proceedings of Computers in Cardiology* 2008; 35:545–548. Apresentado na sessão 8-1: Coronary Artery Imaging do 35th Computers in Cardiology Conference; 2008; Bolonha, Itália.
 21. Sales FJR, Falcão JLAA, **Falcão BAA**, Furuie SS, Lemos PA. Análise dos Efeitos Causados Pelo Implante de Stents Coronários em Imagens de Ultra-Som Intravascular com Histologia Virtual. *Anais do 21º Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, 2008. p. 1459-1462. Apresentado como tema livre no 21º Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica; 2008; Salvador, Brasil.
 22. Falcão JLAA, Shiozaki A, Coelho-Filho OR, **Falcão BAA**, Campos CAHM, Ribeiro EE, Spadaro AG, Marchiori G, Rochitte CE, Lemos PA. Carga e composição da placa aterosclerótica no território proximal da árvore coronária à angiotomografia de 64 colunas de detectores. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*, 2008;16(supl.1):p. 19. Apresentado como tema livre oral número 45 do XXX Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, 2008; Recife, Brasil.
 23. Falcão JLAA, Lemos PA, Rochitte CE, Shiozaki A, Coelho-Filho OR, **Falcão BAA**, Ribeiro EE, Spadaro AG, Campos CAHM, Martinez EE. Correlação entre o ultra-som

- intracoronário com histologia virtual e a angiotomografia de coronária com 64 detectores para aferição das porções proximais das artérias coronárias. Rev Soc Estado de São Paulo, 2008;18 (2 Supl B) p54. Apresentado como tema livre oral número 124 do XXIX Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2008; São Paulo, Brasil. (Este tema livre concorreu entre os 5 melhores temas livres na categoria melhor pesquisa básica “Cantídio de Moura Campos Filho”).
24. Falcão JLAA, Lemos PA, **Falcão BAA**, Spadaro AG, Faraco R, Campos CAHM, Ribeiro EE, Marchiori G, PERIN, Marco Antonio , Martinez EE. Análise *in vivo* da composição do tronco da coronária esquerda de pacientes de alto risco para eventos coronários futuros à histologia virtual. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, 2008;18 (2 Supl B) p55. Apresentado como tema livre oral número 128 do XXIX Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2008; São Paulo, Brasil.
 25. Falcão JLAA, Shiozaki AA, Coelho-Filho OR, **Falcão BAA**, Campos CAHM, Ribeiro EE, Martinez EE, Lemos PA, Rochitte CE. Carga e composição da placa aterosclerótica nas porções proximais do leito arterial de coronariopatas à angiotomografia de 64 colunas de detectores. Arq Bras Cardiol 2008; 91(1 Supl.1): p50. Apresentado como tema livre mural número 194, no 63o Congresso Brasileiro de Cardiologia; 2008; Curitiba, Brasil.
 26. Sales FJR, Falcão JLAA, **Falcão BAA**, Furuie SS, Lemos PA. Estimation of coronary atherosclerotic plaque composition based only on grey scale intravascular ultrasound images. Proceedings of Computers in Cardiology 2009, 2009. Apresentado no 36th Computers in Cardiology Conference; 2009; Park City, Estados Unidos da América. Falcão JLAA, Lemos PA, Campos CAHM, Silva LS, **Falcão BAA**, Benvenuti LA, Spadaro AG, Ribeiro EE, Cerci RJ, Marchiori GGA, Martinez EE, Rochitte CE. Intracoronary thrombus image by multidetector helical computed tomography angiography confirmed by thrombus aspiration during PCI. Arq Bras Cardiol 2007; 89(3 Supl.1): p44. Apresentado como tema livre oral número 171, no 62o Congresso Brasileiro de Cardiologia; 2007; São Paulo, Brasil.
 27. Falcão JLAA, Lemos PA, **Falcão BAA**, Faraco RP, Campos CAHM, Marchiori GGA, Spadaro AG, Horta PE, Perin MA, Ribeiro EE, Martinez EE. Análise da composição morfológica *in vivo* do tronco da coronária esquerda de pacientes de alto risco – emprego da ultrassonografia intracoronária com técnica de histologia virtual. Arq Bras Cardiol 2007; 89(3 Supl.1): p155. Apresentado como tema livre oral número 616, no 62o Congresso Brasileiro de Cardiologia; 2007; São Paulo, Brasil.
 28. Falcão JLAA, Pereira AC, Campos CAHM, **Falcão BAA**, Faraco R, Ribeiro EE, Marchiori G, Krieger JE, Lemos PA, Martinez EE. Impacto de genes moduladores do sistema imunológico e cardiovascular sobre a mortalidade após intervenção coronária percutânea. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, 2007;17 (2 Supl B) p. 71. Apresentado como tema livre oral número 192 no XXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2007; São Paulo, Brasil.
 29. Falcão JLAA, Lemos PA, **Falcão BAA**, Faraco RP, Campos CAHM, Ribeiro EE, Kajita LJ, Esteves-Filho A, Gama MN, Martinez EE. Composição da placa aterosclerótica no tronco da coronária esquerda em pacientes de alto risco. Uma análise *in vivo* através da ultrassonografia intracoronária com histologia virtual. Rev Bras Cardiol Invas 2007; 15(2): p.178. Apresentado como tema livre número 19, apresentação pôster no XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Invasiva, 2007;

Brasília, Brasil.

30. Falcão JLAA, Shiozaki AA, Bezerra HG, **Falcão BAA**, Campos CAHM, Rochitte CE, Marchiori GGA, Ribeiro EE, Martinez EE, Lemos PA. A carga de placa à angiotomografia de coronária no tronco da coronária esquerda associa-se a um maior conteúdo necrolipídico à histologia virtual. Rev Bras Cardiol Invas 2007; 15(2): p.178. Apresentado como tema livre número 20, apresentação pôster no XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Invasiva, 2007; Brasília, Brasil.
31. Campos CAHM, Lemos PA, Ribeiro EE, Falcão JLAA, Spadaro AG, Gama MN, Kajita LJ, Perin MA, **Falcão BAA**, Martinez EE,. A angiotomografia coronária multislice de 64 detectores pode auxiliar na estratégia de intervenção percutânea com stent. Rev Bras Cardiol Invas 2007; 15(2): p.185. Apresentado como tema livre número 43, apresentação oral no XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Invasiva, 2007; Brasília, Brasil.

Trabalhos publicados ou enviados para publicação

Relativos a linha de pesquisa da tese

1. **Falcao BAA**, Falcao JLA, Morais GR, Silva RC, Lopes AC, Soares PR, Mariani J, Zalc S, Spadaro AG, Ribeiro E, Takimura CK, Kalil-Filho R, Edelman ER, Lemos PA. Quantitative Assessment of Coronary Remodeling Using In Situ Target Dimensions is Superior to Reference to Segments at a Distance in Atherosclerotic Disease. Submetido para Circulation: Cardiovascular Imaging.
2. Falcão JLA, **Falcão BA**, Gurudevan SV, Campos CM, Ribeiro E, Kalil-Filho R, Rochitte CE, Shiozaki AA, Coelho-Filho OR, Lemos PA. Quantitative analysis of coronary lumen by MDCT in segments with or without atherosclerotic plaques. Submetido para Arq Bras Cardiol.
3. **Falcão BAA**, Morais GR, Falcão JLAA, Silva RC, Ribeiro EE, Martinez EE, Lemos PA. Intravascular Ultrasound Assessment of Atherosclerotic Plaque Burden at the Left Main Coronary Artery Predicts the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, 2011 Sep;19(3):298-302.
4. Morais GR, **Falcão BAA**, Falcão JLAA, Silva RC, Ribeiro EE, Lemos PA. Comparison of Angiographically Normal Segments and Segments with Significant Luminal Stenosis by Intracoronary Ultrasound and Virtual Histology: Preliminary Results. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, 2011 Sep; 19(3): 3037.
5. Sales FJ, **Falcão BA**, Falcão JL, Ribeiro EE, Perin MA, Horta PE, Spadaro AG, Ambrose JA, Martinez EE, Furuie SS, Lemos PA. Evaluation of plaque composition by intravascular ultrasound "virtual histology": the impact of dense calcium on the measurement of necrotic tissue. EuroIntervention. 2010 Aug;6(3):394-9.
6. Falcão JLAA, Gurudevan SV, Shiozaki A, Coelho Filho OR, **Falcão BAA**, Sales FJR,

Martinez EE, Ribeiro EE, Rochitte CE, Narula Jagat, Lemos PA. Association Between Plaque Radiological Density by 64-Slice Multidetector Computed Tomography and Plaque Composition by Intravascular Ultrasound Virtual Histology: Results from a Prospective Matched Comparison. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*, 2009 Sep;17(3):327-34.

Outros, na área de interesse da cardiologia

1. Mehta S, Botelho R, Rodriguez D, Fernández FJ, Ossa MM, Zhang T, Kostela JC, Reynbakh O, **Falcão B**, Velásquez AH, Oliveros E, Pena C.A tale of two cities: STEMI interventions in developed and developing countries and the potential of telemedicine to reduce disparities in care. *J Interv Cardiol*. 2014 Apr;27(2):155-66.
2. Waisman T, Botelho RV, Fernandez F, Mehta S, Oliveros E, Kostela JC, **Falcão BAA**, Cardenas C. Telemedicine: The Future of Global STEMI Care. *Interventional Cardiology Clinics*. 2012 Oct;1(4):623-629.
3. Freitas HF, **Falcão BA**, Silva RC, Ribeiro JC, Velloso LG, Brito Junior FS. Circulatory support in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jun;98(6):e96-e98.
4. Soeiro AD, Bergamin FS, Almeida MC, Serrano Jr CV, **Falcão BA**, Ganem F. Rare manifestation of acute pulmonary edema associated with acute lupus myocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2012 May;98(5):e78-e81.
5. Benvenuti LA, Aiello VD, **Falcão BA**, Lage SG. Atrioventricular block pathology in cardiomyopathy by desmin deposition. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jan;98(1):e3-6.
6. Lopes LNGD, **Falcão BAA**, Kopel L, Bernoche C, Lage SG. Choque cardiogênico: avaliação clínico-laboratorial e estratégia medicamentosa. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2011;22(4):25-32.
7. Lemos PA, Ribeiro EE, Kajita LJ, Esteves Filho A, Campo CA, **Falcão BA**, Perin MA, Gama MN, Horta PE, Marchiori GG, Spadaro AG, Soares PR, Zalc S, Martinez EE. Very Low Ponderal Weight in Patients Treated with Coronary Angioplasty: Impact on Early and Late Mortality. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 2008 Dec;6(4):429-33.
8. Martino F, Falcão JLAA, Ribeiro EE, Lemos PA, Spadaro AG, Marchiori GG, Campos CA, Perin MA, Horta PE, **Falcão BA**, Kajita LJ, Padilha R, Prata S, Abud J, Martinez EE. Safety and Long-Term Efficacy of Paclitaxel-Eluting Stent for Acute Myocardial Infarction: A Case-Control Study. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 2007 Dec;15(4):343-9.

Colaboração em capítulos de livro

1. **Falcão BA**, Galon M, Ribeiro EE, Lemos PA. Cardiologia Intervencionista em Emergências Cardiovasculares. Martins HS, et al. *Emergências Clínicas*. Manole, 2012.
2. Silva RC, **Falcão BA**, Cade JR, Brito FS. Coronariografia e Angioplastia nas Síndromes

- Coronárias Agudas. Peterlini FL et al. Emergências Clínicas e Cirúrgicas. Elsevier, 2011.
3. Bittencourt MS, Lopes LN, **Falcão BA**. Cateterização da Artéria Pulmonar – Swan Ganz. Nicolau JC, et al. Condutas Práticas em Cardiologia. Manole, 2010.
 4. **Falcão BA**, Souza FSF, Esteves A, Ribeiro E. Intervenção coronária percutânea em multiarteriais. Martinez EE, et al. Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista: Abordagem Clínica. Manole, 2008.
 5. **Falcão BA**, Horta PE. Como tratar os pacientes com reestenose dos stents convencionais e farmacológicos.. Martinez EE, et al. Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista: Abordagem Clínica. Manole, 2008.

Colaboração para diretrizes ou consensos de especialista

1. V Diretriz de Tratamento do IAM com Supradesnivelamento do Segmento ST da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Seções: Intervenção coronária percutânea eletiva após a fibrinólise; Intervenção coronária percutânea facilitada. Publicação prevista para 2014.

Aulas para Graduação / Pós-graduação

1. Participação como Professor Júnior na Disciplina de Cardiologia para alunos do 4o ano da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 2011 a 2013.
2. Participação como Professor Júnior na Disciplina de Cardiologia para alunos do 3o ano da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2011.
3. Coordenação das Reuniões Anatomoclínicas da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2009 a 2013

Colaboração para Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI)

1. Membro da Comissão Permanente de Certificação da SBHCI (Comissão responsável pela elaboração e aplicação das provas para concessão do título de área de atuação em hemodinâmica e cardiologia intervencionista) , 2014.
2. Membro da Comissão Organizadora dos *Factoids* do Congresso da SBHCI, 2013 – 2014.

Palestras em Congressos e Cursos em Cardiologia Intervencionista

1. Physiology in The Cath Lab. IV GI2 meeting – Global Summit on Innovations in Interventions in São Paulo, Brazil, April 6th to 8th, 2014.

2. New Devices for Ventricular Assistance. Congresso da Sociedade Latino-Americana - Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. São Paulo, SP, 2013.
3. Key Questions in Intervention Cardiology Session. Congresso da Sociedade Latino-Americana - Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. São Paulo, SP, 2013.
4. Assistência Circulatória na ICP. Quando e Como Utilizar. Curso de Revisão – Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. (SBHCI); São Paulo, 2013.
5. Assistência Ventricular Esquerda no Choque Cardiogênico. Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Salvador, Bahia, 2012.
6. Assistência ventricular no choque cardiogênico. Curso de Revisão – Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. (SBHCI); São Paulo, 2012.

Estágios ou cursos realizados no contexto do doutorado

1. HarvardX: PH207x Health in Numbers: Quantitative Methods in Clinical & Public Health Research. Curso de Bioestatística e Epidemiologia oferecido pela Universidade de Harvard -
2. Treinamento em Implante Percutâneo de Prótese Valvar Aórtica, Edwards. Nyon, Suíça, 2011
3. Train Medical Trainers of PCI Institute (Curso de Intervenção Percutânea Complexa, com ênfase em Recanalização de Oclusões Crônicas). Supervisionado pelo Dr. Toshia Muramatsu. Yokohama, Japão, 2012