

**JOÃO LUIZ DE ALENCAR ARARIPE FALCÃO**

**Comparação das dimensões das artérias coronárias e da composição  
da placa aterosclerótica entre a angiografia coronária por  
tomografia de 64 colunas de detectores e a ultrassonografia  
intracoronária com a técnica de histologia virtual**

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

**Área de Concentração: Cardiologia**

**Orientador: Prof. Dr. Pedro A. Lemos Neto**

**SÃO PAULO**

**2010**

**JOÃO LUIZ DE ALENCAR ARARIPE FALCÃO**

**Comparação das dimensões das artérias coronárias e da composição  
da placa aterosclerótica entre a angiografia coronária por  
tomografia de 64 colunas de detectores e a ultrassonografia  
intracoronária com a técnica de histologia virtual**

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

**Área de Concentração: Cardiologia**

**Orientador: Prof. Dr. Pedro A. Lemos Neto**

**SÃO PAULO**

**2010**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Falcão, João Luiz de Alencar Araripe

Comparação das dimensões das artérias coronárias e da composição da placa aterosclerótica entre a angiografia coronária por tomografia de 64 colunas de detectores e a ultrassonografia intracoronária com a técnica de histologia virtual / João Luiz de Alencar Araripe Falcão. -- São Paulo, 2010.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Pedro Alves Lemos Neto.

Descritores: 1.Vasos coronários 2.Doença da artéria coronária 3.Diagnóstico por imagem 4.Estudo comparativo 5.Angiografia coronária 6.Tomografia computadorizada por raio X 7.Ultra-som intravascular 8.Histologia virtual

USP/FM/SBD-043/10

**Dedicatória**

---

---

*Aos meus pais, João e Lorena, amigos de todas as horas e maiores incentivadores de minha busca pelo conhecimento.*

*À minha avó madrinha, Maria José, sempre professora e amiga, presente em minha vida como exemplo de amor, força, alegria e humildade.*

*À querida avó Aglaídes, pela serenidade, força, lucidez, humildade e amor, que transbordam de sua presença.*

*Aos meus irmãos Breno, Ryan e Esther, pela confiança que sempre depositaram em mim e pela amizade incondicional.*

*À minha esposa Sandra Nívea, por seu amor e companheirismo.*

*À pequena Maria Luiza, alegria e significado maior de nossa existência.*

## **Agradecimientos**

---

---

*À minha esposa Sandra Nívea, por me incentivar a prosseguir na busca do conhecimento e me apoiar diariamente, de forma irrestrita, durante a execução deste projeto.*

*Ao meu orientador, Dr. Pedro Lemos Alves Neto, pela confiança, pelo incentivo, por alargar meus horizontes pessoais e acadêmicos, por compartilhar seus conhecimentos e sua amizade, por sua dedicação a este projeto e pelo exemplo de busca incessante pelo saber.*

*Ao Dr. Eulógio Emílio Martinez Filho, chefe do serviço de hemodinâmica do InCor, entusiasta da vida e da medicina, pelo carinho, pelo apoio e pelo exemplo de humanidade.*

*Ao Dr. Expedito Eustáquio Ribeiro, pelo exemplo de luta, por seu apoio e confiança, e pelas oportunidades de crescimento que me proporcionou.*

*À Patrícia Gomes, companheira de todos os dias durante a execução deste projeto, por sua amizade, por seu incentivo nos momentos difíceis, por seu trabalho e organização, sem os quais esta tese não seria realizada.*

*À Juliana por sua amizade, por seu carinho e pelo trabalho dispensado para a realização deste projeto.*

*À querida Paula, por sua amizade e apoio, manifestos em tantas ocasiões.*

*Aos colegas pós-graduandos do serviço de informática do InCor, Fernando Antônio R. Sales e Mônica Matsumoto, pela amizade, pela troca de conhecimentos e por sua ajuda durante a execução deste projeto.*

*Ao meu irmão Breno, pela amizade, pela disposição em ajudar a qualquer hora e pelo zelo habitual durante a execução de qualquer tarefa, em especial às relacionadas a este projeto.*

*Ao colega de estágio de hemodinâmica e de pesquisa, Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos, pelo companheirismo, pelo apoio e pela amizade demonstrados durante nossa convivência.*

*Aos mestres e amigos do serviço de hemodinâmica do InCor, Dr. Kajita, Dr. Marco Perin, Dr. Pedro Horta, Dr. Marcus Gama, Dr. Esteves, Dr. André Spadaro, Dr. Gilberto Marchiori, pela colaboração durante a realização do projeto, pelos ensinamentos, pelo apoio e pela amizade.*

*Aos cardiologistas clínicos do serviço de hemodinâmica, Dr. Paulo Soares e Dr. Sílvio Zalc, pela amizade e pelo apoio durante a seleção dos pacientes e seguimento clínico.*

*À Silvana, por sua ajuda durante o agendamento dos procedimentos e seleção dos pacientes.*

*Às enfermeiras (Vera, Wilmary e Irinéia), aos auxiliares (Rodrigão, Ana Paula, Fábio, Tiago, Teresinha e Lúcio) e aos técnicos (Rodrighinho, João, João Arnon, Carlos e Nilson) do serviço de hemodinâmica pela amizade, pelo carinho com que sempre me receberam e pelo apoio essencial à execução da tese.*

*Ao Dr. Carlos Eduardo Rochitte, por suas sugestões, pelo apoio ao projeto e por me acolher no serviço de renossância magnética e tomografia cardíaca do InCor.*

*Aos colegas Afonso A. Shiozaki e Otávio Rizzi C. Filho, pelo companheirismo e pela ajuda durante o arquivamento e análise das imagens de tomografia coronária – sem o que esta tese não teria sido realizada.*

*Ao Drs. Swaminatha Gurudevan e Jagat Narula, pela recepção, pelas sugestões ao projeto e pelo apoio durante as análises das imagens de tomografia realizadas na Universidade da Califórnia em Irvine.*

*Ao amigo Alexandre Costa Pereira, pelo apoio no processamento e armazenamento de amostras de sangue dos pacientes do estudo.*

*Ao Dr. Carlos Vicente Serrano, por sua amizade e apoio durante o processo de obtenção de bolsa de pesquisa SOCESP/FAPESP.*

*À FAPESP, por financiar a execução deste projeto de pesquisa.*

*À SOCESP, pelo fornecimento de bolsa de pesquisa individual, auxílio de suma importância, para que este projeto fosse realizado.*



## **Sumário**

---

---

## Sumário

Lista de símbolos  
Lista de figuras  
Lista de tabelas  
Resumo  
Summary

	página
Introdução .....	1
Ultrassom intracoronário .....	3
Tomografia computadorizada de múltiplos detectores .....	5
Tomografia computadorizada de múltiplos detectores versus ultrassom intracoronário .....	7
Objetivos .....	9
Métodos .....	11
População do estudo .....	12
Ética .....	12
Critérios de inclusão .....	13
Critérios de exclusão .....	14
Formato geral do estudo .....	15
Tomografia computadorizada .....	16
Preparo dos pacientes .....	16
Aquisição das imagens .....	17
Varredura inicial e delimitação do campo de visão .....	17
Escore de cálcio (fase não contrastada) .....	17
Imagens angiográficas (fase contrastada) .....	17
Reconstrução volumétrica do coração .....	19
Análise das imagens .....	20
Quantificação do escore de cálcio .....	20
Imagens contrastadas das artérias coronárias .....	21
Análise da luz arterial .....	21
Definição dos limites da placa aterosclerótica à tomografia .....	24
Análise da placa aterosclerótica .....	26
Traçado dos contornos vasculares e definição das densidades radiológicas a serem empregadas para distinguir os componentes da placa aterosclerótica .....	29
Aferição de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica .....	31
Ultra-som intracoronário com técnica de histologia virtual .....	33
Preparo dos pacientes .....	33
Momento da realização do exame .....	34
Aquisição das imagens .....	35
Análise das imagens .....	37
Definição dos limites da placa aterosclerótica ao ultra-som intracoronário em escala de cinza e pela técnica de histologia virtual .....	37
Análise das dimensões vasculares e da placa aterosclerótica	

ao ultra-som intracoronário com técnica de histologia virtual .....	39
Pareamento das imagens de tomografia computadorizada e de ultra-som intracoronário pela técnica de histologia virtual .....	42
Reprodutibilidade das medidas .....	44
Análise estatística .....	45
Resultados.....	46
População do estudo .....	47
Características clínicas .....	47
Características cineangiocoronariográficas .....	49
Escore de cálcio .....	51
Análise quantitativa das dimensões vasculares: comparação entre o ultra-som intracoronário e a tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores .....	53
Influência de parâmetros da qualidade da imagem radiológica sobre o desempenho diagnóstico da tomografia de 64 colunas de detectores na aferição das dimensões vasculares .....	57
Análise da composição da placa aterosclerótica: comparação entre o ultra-som intracoronário com técnica de histologia virtual e a tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores .....	60
Influência de parâmetros da qualidade da imagem radiológica sobre o desempenho diagnóstico da tomografia de 64 colunas de detectores na aferição da densidade radiológica da placa aterosclerótica .....	68
Discussão.....	71
Comparação entre as medidas das dimensões vasculares coronárias à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores e ao ultra-som intravascular .....	72
Associação entre a composição da placa aterosclerótica à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores e ao ultra-som intracoronário com técnica de histologia virtual .....	77
Influência de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica sobre a avaliação das dimensões vasculares e da composição da placa aterosclerótica à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores ..	82
Limitações do estudo .....	84
Implicações práticas .....	86
Conclusões.....	87
Anexos.....	89
Produção acadêmica relacionada ao desenvolvimento desta tese de doutorado..	90
Trabalhos apresentados em congressos e publicados em periódicos ou anais ..	90
Artigos enviados para publicação .....	93
Artigos publicados .....	93
Estágios e cursos realizados pelo doutorando relacionados a execução deste projeto de pesquisa .....	94
Referências.....	95

**Listas**

---

---

## Lista de símbolos

%	porcentagem
<	menor que
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
mg	miligramas
kg	kilogramas
m	metros
cm	centímetros
mm	milímetros
µm	micrometros
l	litro
ml	mililitro
mg/dl	miligrama por decilitro
bpm	batimentos por minuto
s	segundos
ms	milisegundo
kV	kilovolt
mA	miliampere
HU	unidades Hounsfield
UI	unidade internacional

# Lista de Figuras

	página
Figura 1 - Quantificação do escore de cálcio.....	21
Figura 2 - Delimitação da luz arterial coronária com o programa <i>vessel probe</i> ...	23
Figura 3 - Definição dos limites da placa aterosclerótica coronária à tomografia computadorizada.....	25
Figura 4 - Delimitação da placa aterosclerótica coronária com o programa <i>SURE Plaque</i> .....	27
Figura 5 - Aferição de parâmetros de qualidade da imagem radiológica à tomografia computadorizada.....	32
Figura 6 - Definição dos limites da placa aterosclerótica ao ultrassom intracoronário em escala de cinza e pela técnica de histologia virtual...	38
Figura 7 - Análise das imagens de ultrassom intracoronário pela técnica de histologia virtual com o programa <i>PcVH 2.2</i> .....	41
Figura 8 - Pareamento dos segmentos vasculares a serem comparados ao ultrassom intracoronário e à tomografia de coronária.....	43
Figura 9 - Correlação entre as medidas de dimensões vasculares à tomografia de coronária (TC) e ao ultrassom intracoronário (USIC).....	56
Figura 10 - Associação entre a densidade radiológica da placa aterosclerótica avaliada à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (TC-64) e a contribuição percentual dos componentes fibroso e fibro-lipídico da placa ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (USIC-HV).....	65
Figura 11 - Associação entre a densidade radiológica da placa aterosclerótica avaliada à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (TC-64) e a contribuição percentual dos componentes núcleo necrótico, cálcio denso e relação “componente núcleo necrótico: componente cálcio denso” da placa ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (USIC-HV).....	66
Figura 12 – Influência de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica sobre a densidade da placa aterosclerótica aferida à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (TC-64)...	69

## Lista de tabelas

	página
Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes .....	48
Tabela 2 - Características cineangiocoronariográficas dos pacientes e dos vasos avaliados ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual .....	50
Tabela 3 - Escore de cálcio total e por artéria coronária principal por método de Agatston, por método de volume de cálcio e por percentil na curva de calcificação para sexo-idade de indivíduos assintomáticos .....	52
Tabela 4 - Área da luz, área do vaso, área da parede arterial (placa + media) e carga de placa pelo ultrassom intracoronário e pela tomografia de coronária com 64 colunas de detectores em diferentes níveis de análise: nível do paciente, nível do vaso e nível dos subsegmentos .....	55
Tabela 5 - Impacto de parâmetros da qualidade da imagem radiológica sobre a diferença entre as medidas de área da luz, de área do vaso, de área da parede arterial e da carga de placa à tomografia com 64 colunas de detectores e ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual ao nível de análise de subsegmentos .....	59
Tabela 6 - Composição percentual da placa aterosclerótica avaliada ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual e à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores ao nível de análise do paciente, do vaso e dos subsegmentos .....	61
Tabela 7 - Matriz de correlação para a composição percentual da placa ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual versus contribuição percentual dos componentes de diferentes densidades radiológicas à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores ao nível de análise de subsegmentos .....	63

**Resumo**

---

---



**Falcão, JLAA. Comparação das dimensões das artérias coronárias e da composição da placa aterosclerótica entre a angiografia coronária por tomografia de 64 colunas de detectores e a ultrassonografia intracoronária com a técnica de histologia virtual [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 99p.**

**Introdução:** No momento, pouco se conhece sobre o desempenho diagnóstico da angiotomografia de coronárias com 64 colunas de detectores (Angio-TC 64) frente aos achados do ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (USIC-HV). Este estudo compara a capacidade diagnóstica de ambos os métodos para a avaliação das dimensões vasculares e para avaliação da composição da placa aterosclerótica através da análise de toda extensão dos três vasos epicárdicos principais. **Métodos e Resultados:** Um total de 21 pacientes com diagnóstico de doença arterial coronária obstrutiva foi incluído neste estudo. Angio-TC 64 foi realizada em todos os pacientes antes da realização do USIC-HV, com intervalo < 72 horas entre os dois exames. No total, 70 vasos foram avaliados (3,3 vasos por paciente) e divididos em 641 subsegmentos de 4 mm de extensão cada. Um total de 5.972 cortes seccionais de USIC-HV e 5.233 cortes seccionais da Angio-TC 64 foram analisados. As medidas de área luminal, área do vaso, área da parede arterial e carga de placa à Angio-TC 64 e ao USIC-HV foram significativamente correlacionadas (r-Spearman: 0,81; 0,78; 0,55 e 0,49; respectivamente -  $p < 0,001$  para todas as correlações). A Angio-TC 64 subestimou a área luminal ao USIC-HV (em mediana:  $0,4 \text{ mm}^2$ , variando entre  $-5,6 \text{ mm}^2$  e  $10,2 \text{ mm}^2$ ). A Angio-TC 64 superestimou a área do vaso, a área da parede arterial (placa+média) e a carga de placa (em mediana:  $3,0 \text{ mm}^2$ ;  $3,2 \text{ mm}^2$  e  $13,9\%$ , respectivamente). O aumento da densidade média da placa à Angio-TC 64 foi significativamente associado com o aumento da contribuição percentual dos componentes cálcio denso e núcleo necrótico ao USIC-HV. O aumento da densidade média da placa à Angio-TC 64 foi significativamente associado com a diminuição da contribuição percentual do componente fibro-lipídico ao USIC-HV. Parâmetros de qualidade da imagem (atenuação luminal, ruído da atenuação luminal e relação sinal ruído) influenciaram significativamente os resultados da Angio-TC 64. **Conclusão:** Nosso estudo demonstra que as imagens da Angio-TC 64 se correlacionam significativamente com as imagens do USIC-HV. Estes achados indicam que a Angio-TC 64 pode ser uma ferramenta útil para a avaliação quantitativa da luz arterial e da placa aterosclerótica; bem como para a avaliação da composição da placa aterosclerótica *in vivo*.

Descritores: 1.Vasos coronários 2.Doença da artéria coronária 3.Diagnóstico por imagem 4.Estudo comparativo 5.Angiografia coronária 6.Tomografia computadorizada por raio X 7.Ultra-som intravascular 8.Histologia virtual

*Summary*

---

---

**Falcão, JLA.** *Comparison of coronary artery dimensions and atherosclerotic plaque composition between coronary angiography by 64-slice computed tomography and by virtual histology intravascular ultrasound technique* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 99p.

**Background:** Currently, little is known about the comparative diagnostic performance for coronary assessment of 64-slice multidetector computed tomography (64-MDCT) versus virtual histology intravascular ultrasound technique (VH-IVUS). The present study compares the diagnostic ability of both methods for the evaluation of coronary lumen and vessel wall dimensions as well as plaque composition in a three-vessel whole-artery analysis protocol. **Methods and Results:** A total of 21 patients with diagnosed obstructive coronary artery disease was included. 64-MDCT was performed within 72 hours before the VH-IVUS examination. Overall, 70 vessels were imaged (3.3 vessels per patient), and divided into 641 subsegments of 4 mm each. A total of 5,972 VH-IVUS cross-sections and 5,233 64-MDCT cross-sections were analyzed. 64-MDCT and VH-IVUS measurements for luminal area, vessel area, arterial wall area (plaque plus media area) and plaque burden were significantly correlated (r-Spearman: 0.81; 0.78; 0.55 e 0.49; respectively -  $p < 0,001$  for all correlations). 64-MDCT underestimated VH-IVUS measurements for luminal area (median:  $0.4 \text{ mm}^2$ , range:  $-5.6 \text{ mm}^2$  to  $10,2 \text{ mm}^2$ ). 64-MDCT overestimated VH-IVUS measurements for vessel area, arterial wall area, and plaque burden (median:  $3.0 \text{ mm}^2$ ;  $3.2 \text{ mm}^2$  e  $13.9\%$ , respectively). Increasing plaque density at 64-MDCT was significantly associated with increasing dense calcium and necrotic core percent composition at VH-IVUS. Increasing plaque density at 64-MDCT was significantly associated with decreasing fibrofatty percent composition, and decreasing necrosis-to-calcium ratio at VH-IVUS. Image quality parameters (i.e. lumen attenuation, image noise, signal-to-noise ratio) significantly influenced the results of 64-MDCT. **Conclusion:** Our study shows that 64-MDCT imaging significantly correlates with VH-IVUS. These findings indicate that 64-MDCT may be a useful non-invasive tool for quantitative evaluation of lumen and plaque parameters, as well as for the *in vivo* assessment of atherosclerotic plaque composition.

Descriptors: 1. Coronary vessels 2. Coronary artery disease 3. Diagnostic imaging 4. Comparative study 5. Coronary angiography 6. X-Ray computed tomography 7. Intravascular ultrasound 8. Virtual histology intravascular ultrasound

## **Introdução**

---

---

O advento da cineangiocoronariografia, primeiro método de imagem capaz de identificar, com grande acurácia, obstruções da luz arterial de artérias coronárias *in vivo*, revolucionou o conhecimento fisiopatológico e o tratamento da doença arterial coronária. Apesar dos avanços trazidos pelo método, estudos realizados, ao longo da década de 80, estimularam o desenvolvimento de outros dispositivos diagnósticos capazes, não apenas de visualizar a luz arterial, mas também a parede do vaso (placa aterosclerótica). Em 1987, Glagov verificou, em estudos anatomopatológicos, que artérias coronárias humanas Em 1987, Glagov verificou, em estudos anatomopatológicos em coronárias humanas, que placas ateroscleróticas de discreto a moderado volume não se associavam a uma obstrução luminal proporcional ao acometimento aterosclerótico, o que sugeria que as artérias se dilatavam, à medida que a placa aterosclerótica crescia. Tal achado demonstrava que o desenvolvimento de estenoses coronárias hemodinamicamente significativas poderia ser retardado, até que a placa aterosclerótica ocupasse 40%-50% da área do vaso em secções transversas – fenômeno denominado de remodelamento arterial positivo (1). No ano seguinte, uma série de estudos demonstrou que cerca de dois terços de todos os infartos se originavam de lesões ateroscleróticas não-significativas à coronariografia (2-5). Esta dissociação, entre achados “luminográficos” e evolução clínica, causou uma mudança de rumo nas pesquisas sobre o tema, desviando o foco de atenção da luz arterial para a parede do vaso (placa aterosclerótica)(6).

Simultaneamente aos avanços do conhecimento anatomopatológico e fisiopatológico da doença arterial coronária, a década de 90 foi marcada por extraordinário progresso tecnológico e computacional, o que culminou com o aparecimento de métodos de imagem que possibilitaram a visualização e a

caracterização da placa aterosclerótica *in vivo*, dentre os quais o ultrassom intracoronário (início da década de 90) (7, 8) e, posteriormente, a tomografia de coronárias com múltiplas colunas de detectores (final da década de 90)(9, 10). É neste contexto que se insere o presente estudo, que objetivou avaliar comparativamente a acurácia diagnóstica de técnicas avançadas, “estado-da-arte”, do ultrassom intracoronário e da tomografia computadorizada de múltiplos detectores.

### **Ultrassom intracoronário**

O surgimento do ultrassom intracoronário deu início a uma série de estudos sobre a morfologia e a caracterização da placa aterosclerótica *in vivo*. Este método demonstrou excelente correlação com a histopatologia, para aferir as dimensões vasculares (7, 8); permitiu ainda visualizar placas ateroscleróticas “rotas” (11) e com remodelamento positivo *in vivo* (12); e também mostrou-se capaz de identificar, com grande precisão, calcificações coronárias (13). Do ponto de vista da caracterização dos componentes da placa aterosclerótica, o ultrassom, em escala de cinza, permitiu a identificação qualitativa (porém não quantitativa) de componentes lipídicos ou fibromusculares (hipoecogênicos em relação à adventícia), fibrosos (hiperecogênicos em relação à adventícia) e calcificados (hiperecogênicos em relação à adventícia e com sombra acústica)(14).

A despeito de ter-se tornado o método de referência para a análise da placa aterosclerótica *in vivo*, o ultrassom, em escala de cinza, se ressentiu de algumas limitações para a caracterização de componentes histopatológicos da placa aterosclerótica: a) a análise dos componentes da placa com base na quantificação dos

tons de cinza da imagem (avaliação densitométrica) é limitada pelos processos envolvidos no processamento das ondas do sinal de radiofrequência do ultrassom, b) a análise dos componentes da placa com base na avaliação visual, qualitativa, sofre de grande variabilidade interobservador e intraobservador, c) a diferenciação precisa entre componentes lipídicos e mistos (fibro-lipídicos) é limitada e d) a avaliação de tecidos por trás da sombra acústica é difícil, devido à atenuação do sinal ultrassonográfico (15).

Em 2002, Nair et al. demonstraram a capacidade de uma técnica de análise espectral do sinal de radiofrequência do ultrassom intracoronário em identificar os componentes da placa aterosclerótica em espécimes de autópsias da artéria descendente anterior de 51 indivíduos. Esta técnica ultrassonográfica fornecia imagens coloridas dos componentes da placa aterosclerótica coronária com elevada acurácia frente aos achados histopatológicos, caracterizando-os em 4 tipos: núcleo necrótico (acurácia de 86%), cálcio denso (acurácia de 93%), componente fibroso (acurácia de 79,7%) e componente fibro-lipídico (acurácia de 81%); sendo, posteriormente, denominada “Histologia Virtual” (15). Estudos posteriores demonstraram boa reprodutibilidade do método para aferir medidas de dimensões vasculares e composição da placa aterosclerótica (16, 17). Em 2006, Nasu et al. realizaram estudo de validação do método *in vivo* através de comparações com amostras de placas extraídas por aterectomia direcional, demonstrando acurácia de 87% para componente fibroso, 87% para o componente fibro-lipídico, 88% para o componente núcleo necrótico e 96% para o componente cálcio denso (18).

### Tomografia computadorizada de múltiplos detectores

Apesar de a tomografia computadorizada com feixe de elétrons ter sido empregada como modalidade de imagem não-invasiva para o diagnóstico de doença arterial coronária (avaliação do escore de cálcio) desde 1990 (19), foi somente em 1999 que surgiram os primeiros tomógrafos com múltiplas colunas de detectores, que permitiram a realização de angiografia coronária não-invasiva e a visualização de placas ateroscleróticas coronárias tanto calcificadas quanto não-calcificadas (9, 10). Em 2001, Kopp et al. realizaram o primeiro estudo para comparar a capacidade da tomografia de 4 colunas de detectores em caracterizar placas ateroscleróticas frente ao ultrassom intracoronário (20). Estes autores identificaram 6 lesões ateroscleróticas na porção proximal da artéria descendente anterior em 6 pacientes (1 lesão por paciente) e as caracterizaram ao ultrassom intracoronário, conforme sua ecogenicidade, em placas moles (2), intermediárias (2) e calcificadas (2). Observaram que as placas moles apresentavam densidade de  $6 \pm 28\text{HU}$  e  $-5 \pm 25\text{HU}$ ; as intermediárias, densidade de  $83 \pm 17\text{HU}$  e  $51 \pm 19\text{HU}$ ; e as calcificadas, densidade de  $489 \pm 372\text{HU}$  e  $423 \pm 111\text{HU}$ . Estes resultados sugeriram que o método poderia ser útil para a identificação e a caracterização da placa aterosclerótica *in vivo*.

Em 2002, surgiram tomógrafos com 16 colunas de detectores, com aquisição submilimétrica (0,5mm) e tempo de rotação inferior a 500ms. Esta nova geração de tomógrafos permitiu a aquisição de imagens com melhor resolução temporal e espacial e com redução significativa da quantidade de artefatos (21). Em 2003, foram publicados os primeiros estudos, avaliando a capacidade destes tomógrafos em identificar e caracterizar a composição de placas ateroscleróticas não-obstrutivas à



cineangiocoronariografia, tendo o ultrassom intracoronário (escala de cinza) como método padrão-ouro. Schoenhagen et al. relataram uma excelente acurácia do método (em torno de 90%), para identificar placas ateroscleróticas, calcificação coronária e remodelamento positivo (22). Achenbach et al. demonstraram excelente acurácia para a identificação de placas não-calcificadas e calcificadas (em especial na porção proximal da árvore coronária) frente aos achados do ultra-som intracoronário(23). Leber et al. relataram sensibilidade de 78% para a identificação de placas hipoecogênicas e hiperecogênicas; e 95% para placas calcificadas, verificando uma especificidade do método de 92% para a identificação de placas ateroscleróticas, porém, observando que o método apresentava dificuldade para identificar placas nos segmentos distais da árvore coronária (24).

Os tomógrafos de 64 colunas de detectores surgiram para uso clínico em 2005. O principal avanço trazido pelo aumento do número de detectores foi a redução significativa no tempo necessário para a aquisição das imagens e a consequente redução de artefatos. Neste mesmo ano, foram publicados os primeiros estudos, avaliando a capacidade dos tomógrafos de 64 colunas de detectores em identificar, quantificar e caracterizar a placa aterosclerótica coronária, utilizando o ultrassom intracoronário (escala de cinza) como método padrão-ouro (25-27). Estes estudos demonstraram excelente acurácia da tomografia de 64 colunas de detectores em identificar placas ateroscleróticas e caracterizá-las (calcificadas, mistas ou não-calcificadas) nas porções proximais da árvore coronária, bem como uma boa correlação das dimensões vasculares frente às aferidas ao ultrassom. O interesse do emprego do método para a avaliação da parede arterial foi acompanhado pelo desenvolvimento dos primeiros programas automáticos e semiautomáticos para a

quantificação e a caracterização da placa aterosclerótica com relação à densidade radiológica dos seus componentes em secções transversas do vaso, que se tornaram disponíveis para uso clínico em 2005 (28, 29).

A possibilidade de identificar, quantificar e caracterizar os componentes da placa aterosclerótica, do ponto de vista histopatológico, de uma forma não invasiva, através da tomografia de coronária, facilitaria a realização de inúmeros estudos sobre a evolução da doença arterial coronária, bem como sobre o efeito de diversas terapêuticas empregadas para a estabilização de placas (por exemplo: estatinas). Esta idéia motivou a realização deste estudo.

### **Tomografia computadorizada de múltiplos detectores versus ultrassom intracoronário**

Conforme comentado acima, vários estudos compararam a tomografia computadorizada de múltiplos detectores e o ultrassom intracoronário em escala de cinza. Também, mais recentemente, a tomografia computadorizada de múltiplos detectores tem sido comparada com o ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (30-34), indicando alguma concordância entre os dois métodos. Entretanto, os referidos estudos tenderam a analisar “regiões de interesse” específicas dentro da árvore coronária, restringindo a avaliação a segmentos coronários com placas ateroscleróticas. É importante notar, que a avaliação de segmentos com doença aterosclerótica coronária mínima tem relevância clínica, em especial, quando consideramos seu potencial impacto sobre a progressão da doença e a ocorrência de eventos coronários agudos, bem como, devido a importância de se analisar

segmentos, além do ponto de maior estenose, quando se planeja uma estratégia terapêutica invasiva.

Este estudo, portanto, objetiva avaliar o desempenho diagnóstico da tomografia de múltiplos detectores em comparação ao ultrassom intracoronário no contexto de uma análise mais extensa, incluindo também segmentos coronários com ausência de doença ou com lesão aterosclerótica mínima. Comparou-se a tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (“estado-da-arte” do método) contra o ultrassom intracoronário em escala de cinza para a avaliação das dimensões da luz e da parede arterial coronária, a partir da análise de imagens obtidas de cada um dos vasos coronários dos pacientes, ao longo de toda a sua extensão. Também avaliamos a composição da placa aterosclerótica à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores para a sua caracterização tecidual, frente aos achados do ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual.

## **Objetivos**

---

---

- 
- I) Comparar as dimensões vasculares (área do vaso, área da luz, área da parede arterial e carga de placa) dos trechos proximais da árvore coronária à tomografia de coronária com tomógrafo com 64 colunas de detectores frente ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual.
  - II) Avaliar a composição e analisar associações entre os componentes da placa aterosclerótica coronária ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual e à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores.
  - III) Analisar a influência de fatores relacionados à qualidade da imagem radiológica sobre o desempenho do tomógrafo de 64 colunas de detectores, para aferir as dimensões vasculares e a densidade radiológica da placa aterosclerótica coronária.

## **Métodos**

---

---

### **População do estudo**

Esta tese representa um sub-estudo, pré-estabelecido, do projeto de pesquisa “Análise integrada de fatores locais e sistêmicos da doença cardíaca aterosclerótica para a identificação do indivíduo vulnerável a eventos coronarianos futuros”. Sucintamente, aquele projeto objetivava caracterizar e avaliar o valor prognóstico do perfil basal (dados demográficos, clínicos, genéticos, de marcadores sistêmicos, ultrassom intracoronário e tomografia de múltiplos detectores) de pacientes com doença coronária de alto risco, agendados para tratamento com intervenção percutânea. A inclusão de pacientes se deu no período de dezembro de 2006 a outubro de 2007.

Para o presente estudo, foram incluídos os pacientes do projeto de pesquisa supracitado, para os quais foi possível concluir a análise das imagens de ultrassom intracoronário e de tomografia de coronária de todos os vasos avaliados até o momento.

### **Ética**

Todos os participantes do estudo 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 InCor e do hospital das clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

**Critérios de Inclusão**

Foram incluídos indivíduos com doença coronária diagnosticada, com tratamento percutâneo agendado, considerados de alto risco, desde que apresentassem, *pelo menos*, um dos critérios abaixo.

1. padrão coronário multiarterial (pelo menos dois vasos com obstrução angiográfica superior a 50% em diâmetro)
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  $\geq 126$ mg/dl aferido em duas ocasiões)
3. história de síndrome coronária aguda de alto risco recente (há menos de 14 dias).



### **Critérios de Exclusão**

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram *qualquer uma das* condições abaixo.

1. Critérios clínicos: fase hiperaguda ou aguda de infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, antecedente de cirurgia de revascularização miocárdica, instabilidade hemodinâmica, fração de ejeção <30%, creatinina sérica >2,0mg/dl, alergia a contraste iodado, fibrilação atrial, contraindicação absoluta para uso de betabloqueadores, contraindicação para uso de aspirina ou tienopiridínicos, impossibilidade de serem seguidos ambulatorialmente no InCor.
2. Critérios relativos aos métodos de imagens: exame de ultrassom intracoronário sem sucesso ou de baixa qualidade para todos os vasos analisados, exame de ultrassom intracoronário com extensão analisada < 20 mm a partir de seu óstio, em vaso sem intervenção percutânea prévia; e exame de tomografia computadorizada de baixa qualidade para a análise da porção proximal das artérias coronárias.

**Formato geral do estudo**

Os pacientes incluídos no estudo eram portadores de doença arterial coronária obstrutiva com intervenção coronária percutânea planejada. Após a inclusão dos pacientes no estudo, obtinham-se dados clínicos, realizava-se eletrocardiograma de 12 derivações, e obtinham-se amostras de sangue e de urina para dosagens laboratoriais. Neste momento, a critério médico, se iniciava hidratação endovenosa (SF 0,9% 1000ml EV 12/12h) e N-acetil-cisteína oral (600mg VO 12/12h), visando à prevenção de nefropatia por contraste. Antes da angioplastia (intervalo de tempo < 72h), realizava-se a tomografia de coronárias. Depois, os pacientes seguiam para o laboratório de hemodinâmica para a realização do procedimento intervencionista, que era, sempre que possível, precedido pela passagem do cateter de ultrassom intracoronário no vaso a ser tratado para a aferição de suas dimensões e para a avaliação da composição da placa à histologia virtual, o que auxiliou na escolha dos dispositivos a serem empregados para a angioplastia. Concluindo-se a intervenção coronária, prosseguia-se com a obtenção de imagens de ultrassom com histologia virtual dos demais vasos coronários não-tratados. Após a alta hospitalar, os pacientes permaneceram em seguimento ambulatorial no InCor em uma unidade específica para a população do projeto de pesquisa “Análise integrada de fatores locais e sistêmicos da doença cardíaca aterosclerótica para a identificação do indivíduo vulnerável a eventos coronarianos futuros”.

### **Tomografia computadorizada**

Todos os exames de tomografia computadorizada foram realizados em equipamento com 64 colunas de detectores *Toshiba Aquillion 64<sup>TM</sup>* (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japão) no Incor.

### **Preparo do paciente**

Antes da realização do procedimento, o paciente cumpria período de 4h de jejum. Obtinha-se acesso venoso calibroso (gelco 20-G ou 18-G, preferencialmente em membro superior direito), informava-se o paciente sobre os riscos e desconfortos ocasionais do exame e sobre a necessidade de cooperação quanto à pausa respiratória e à imobilização durante a aquisição das imagens tomográficas, visando à obtenção de exame de boa qualidade. O paciente era posicionado em sentido caudal-cranial, com o centro do corpo um pouco deslocado para a direita, de modo que o coração se posicionasse no centro do campo de varredura. Os eletrodos eram conectados ao paciente, para a sincronização eletrocardiográfica, verificando-se, neste momento, se o sinal eletrocardiográfico e a frequência cardíaca do paciente estavam adequados para a realização do exame. Caso a frequência cardíaca fosse superior a 65 bpm e não houvesse contraindicação ao uso de betabloqueadores, era administrado metoprolol 5mg EV lento de 5 em 5 minutos, até a dose máxima de 20mg ser atingida; ou até que a frequência cardíaca <65 bpm fosse alcançada. Também neste momento, administrava-se dinitrato de isossorbida 5mg SL, se a pressão arterial sistólica fosse >90mmHg.

## **Aquisição das imagens**

### **Varredura inicial e delimitação do campo de visão**

Iniciava-se o processo de aquisição das imagens tomográficas com uma varredura torácica, que era utilizada como imagem localizatória para a delimitação do campo de visão.

### **Escore de cálcio (fase não-contrastada)**

A aquisição de imagens para a determinação do escore de cálcio era realizada após a varredura inicial, através de aquisição prospectiva, sincronizada pelo ECG, de cortes tomográficos sucessivos de 3mm de espessura cada (colimação: 4 x 3mm), que cobriam da carina até o limite inferior da sombra cardíaca visualizada nas imagens localizatórias. Os parâmetros radiológicos utilizados foram kilovoltagem de 120kV e a miliamperagem de 150mA. Para esta aquisição, a injeção de contraste não era necessária. Ao término da aquisição, a sequência de cortes axiais era transferida para a estação de trabalho para a análise posterior.

### **Imagens angiográficas (fase contrastada)**

A aquisição de imagens angiográficas (fase contrastada) com o tomógrafo de 64 colunas de detectores era realizada após a avaliação do escore de cálcio. Para tanto, utilizava-se, como posição inicial, um corte tomográfico torácico situado a cerca de 2cm acima do primeiro corte axial em que se observava a presença de artérias coronárias; e, como posição final, um corte tomográfico subdiafragmático situado a cerca de 2cm abaixo do último corte axial onde se visualizavam artérias coronárias – imagens localizatórias adquiridas durante a aquisição do escore de cálcio. Os

parâmetros radiológicos utilizados foram kilovoltagem de 120kV e a miliamperagem de 500mA. A velocidade de rotação do tubo foi de 400ms/volta e a espessura do corte tomográfico foi de 0,5mm (colimação: 64 x 0,5mm), com resolução de 0,3mm após a reconstrução das imagens (algoritmos de interpolação). Os demais parâmetros, para a aquisição, foram ajustados automaticamente pelo software SURECardio (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japão) durante a realização do treinamento respiratório. Este programa monitoriza o comportamento da frequência cardíaca do paciente durante o treinamento respiratório (pausa inspiratória) e seleciona automaticamente os demais parâmetros de aquisição da tomografia, de modo a se obter a melhor resolução temporal à reconstrução volumétrica cardíaca. Se, durante a realização do treinamento respiratório, se observasse variação da frequência cardíaca maior que 10% durante a apneia respiratória, era administrada uma dose adicional de metoprolol 5mg EV lento, desde que não houvesse contraindicação ou a dose máxima total de 20mg ainda não tivesse sido alcançada. Na sequência, testava-se o acesso vascular, para evitar extravasamento de contraste para o tecido subcutâneo, e informava-se ao paciente sobre o momento da injeção do contraste EV e possíveis desconfortos. Prosseguia-se com a infusão de 90-100ml de contraste Iopamiron® 370 (Schering AG, Berlim, Alemanha) com 755mg de iopamidol/ml, correspondendo a um total de 370mg Iodo/ml, que era injetado à velocidade de 4-5ml/s, seguido por 40ml de SF 0,9% infundido na mesma velocidade. Para o rastreamento do bolus de contraste (processo denominado “bolus tracking”), utilizou-se o software SUREStart (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japão). Através deste software, monitorava-se continuamente a densidade radiológica de uma região de interesse – ROI (do inglês “region of interest”), selecionada no interior da aorta

torácica descendente, utilizando-se um corte tomográfico ao nível do tronco da artéria pulmonar. A monitorização era iniciada assim que o radiocontraste era injetado. No momento em que a atenuação radiológica do ROI, na aorta descendente, atingia o limiar de 150-180 unidades Hounsfield (HU), o paciente era verbalmente instruído a realizar uma pausa respiratória, então se adquiriam as imagens do coração conforme os parâmetros previamente selecionados pelo software SURECardio. Ao término da aquisição, o paciente era liberado da apneia respiratória e informado sobre o término da fase de aquisição das imagens.

### **Reconstrução volumétrica do coração**

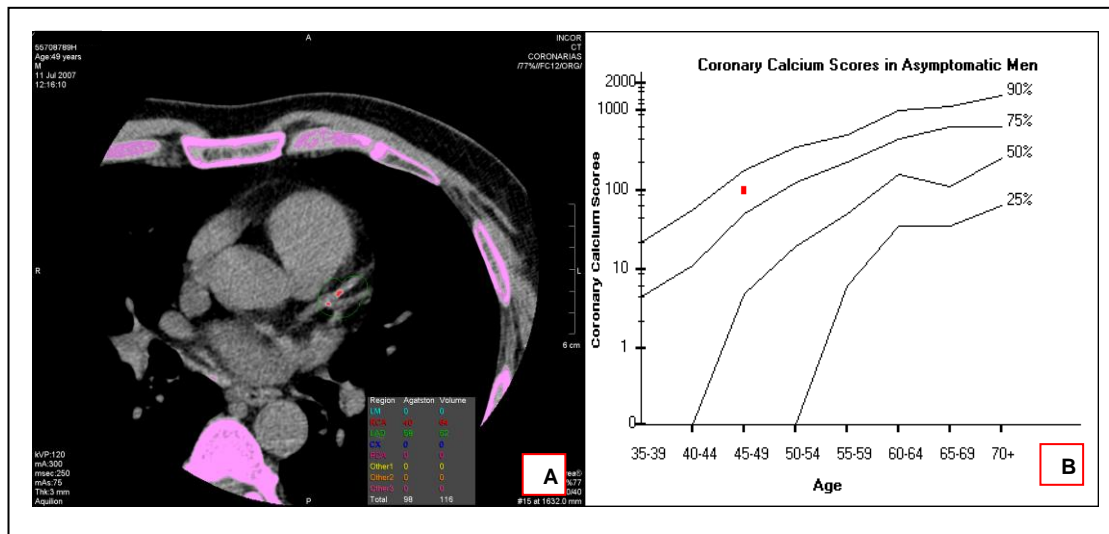
Para a reconstrução volumétrica cardíaca, eram avaliadas imagens axiais do coração em diferentes fases do intervalo R-R do ECG, selecionando-se as fases em que se observavam menos artefatos de movimento ao nível do terço médio dos vasos coronários epicárdicos principais (artéria descendente anterior, artéria coronária direita e artéria circunflexa). Na maior parte das vezes, as fases escolhidas situavam-se entre 70 e 80% do intervalo R-R (fim da diástole). As fases selecionadas eram reconstruídas e enviadas para a estação de trabalho.

### **Análise das imagens**

A análise das imagens cardíacas obtidas à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores foi efetuada por dois examinadores experientes (adequada variabilidade interobservador e intraobservador), com o software Vitrea™2 versão 3.9 (Vital Images Inc, Plymouth, EUA). Os examinadores não possuíam informações sobre os achados da cineangiocoronariografia ou do ultrassom intracoronário dos pacientes, recebendo informações apenas sobre quais vasos deveriam ser analisados.

### **Quantificação do escore de cálcio**

Para a quantificação do escore de cálcio, utilizou-se o protocolo *Ca Scoring CT*. Este protocolo identifica, automaticamente, conjuntos contíguos de pelo menos 3 pixels, com densidade radiológica  $> 130$  unidades Hounsfield cada, nos cortes axiais sequenciais de 3mm de espessura do coração. Estes conjuntos aparecem hachurados em cor rosa, cabendo ao operador demarcar quais destes conjuntos correspondem a calcificações coronárias. Uma vez demarcados os pontos de calcificação coronários em todos os cortes cardíacos previamente adquiridos, o programa fornece automaticamente um relatório do escore de cálcio total e regional (por território de cada artéria avaliada), pelo método de Agatston e de volume; e situa o valor do escore de cálcio total do paciente em uma curva padronizada para idade e pelo sexo em uma população de indivíduos assintomáticos – percentil do escore de cálcio (figura 1).



**Figura 1 – Quantificação do escore de cálcio.** A) Corte tomográfico de 3mm de espessura utilizado para a demarcação das calcificações coronárias. Pontos hachurados em vermelho representam calcificação na artéria descendente anterior. O retângulo em cinza fornece, automaticamente, o escore de cálcio regional e total, por métodos de Agatston e volume. B) Curva de distribuição do escore de cálcio por sexo e pela idade em indivíduos assintomáticos. Infe-re-se pelo gráfico, que o paciente em questão (ponto hachurado em vermelho) é do sexo masculino, com idade próxima a 44 anos, e apresenta escore total de cálcio entre os percentis 75 e 90% da curva.

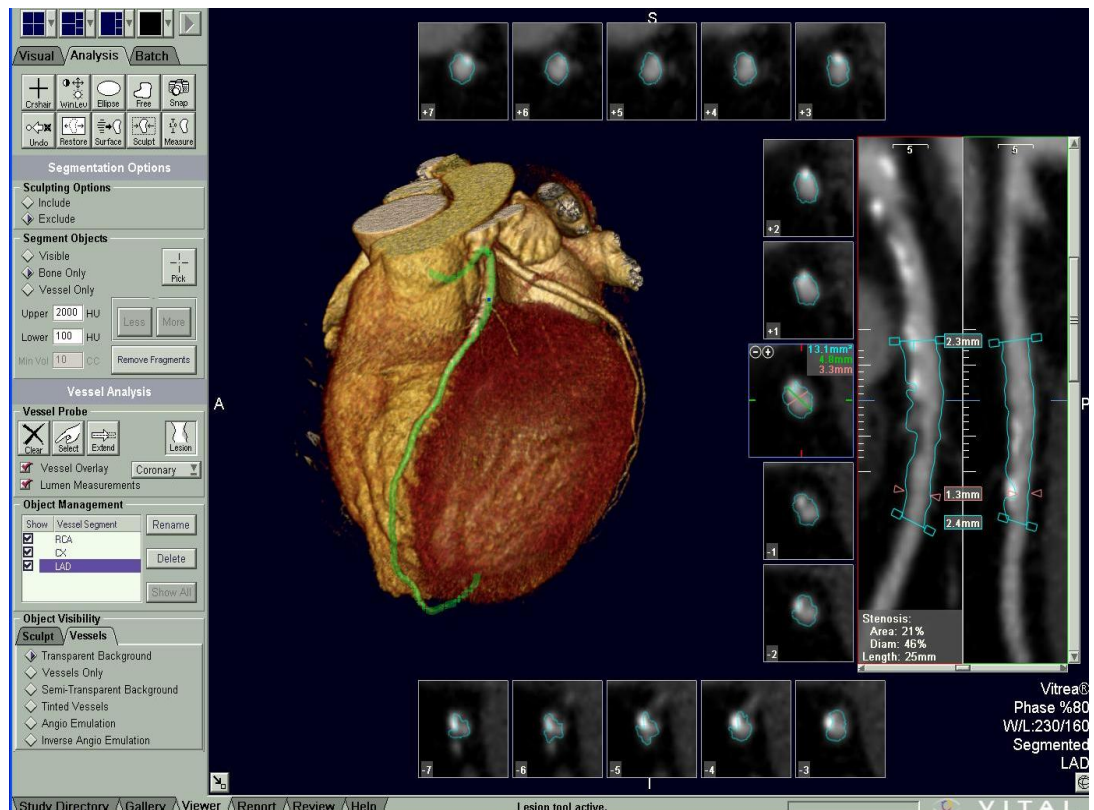
## Imagens contrastadas das artérias coronárias

### Análise da luz arterial

O programa *vessel probe*, parte integrante do *Vitreax™2* versão 3.9 (Vital Images, Plymouth, EUA), foi a ferramenta-chave para a aferir a área seccional da luz arterial coronária neste estudo. Para utilizá-lo, era necessário, inicialmente, selecionar a vista do coração tridimensional, escolhendo-se um vaso de interesse. Depois, o programa localizava automaticamente o eixo central da luz do vaso e traçava uma linha ao longo deste eixo. Em seguida, apresentava na tela as seguintes



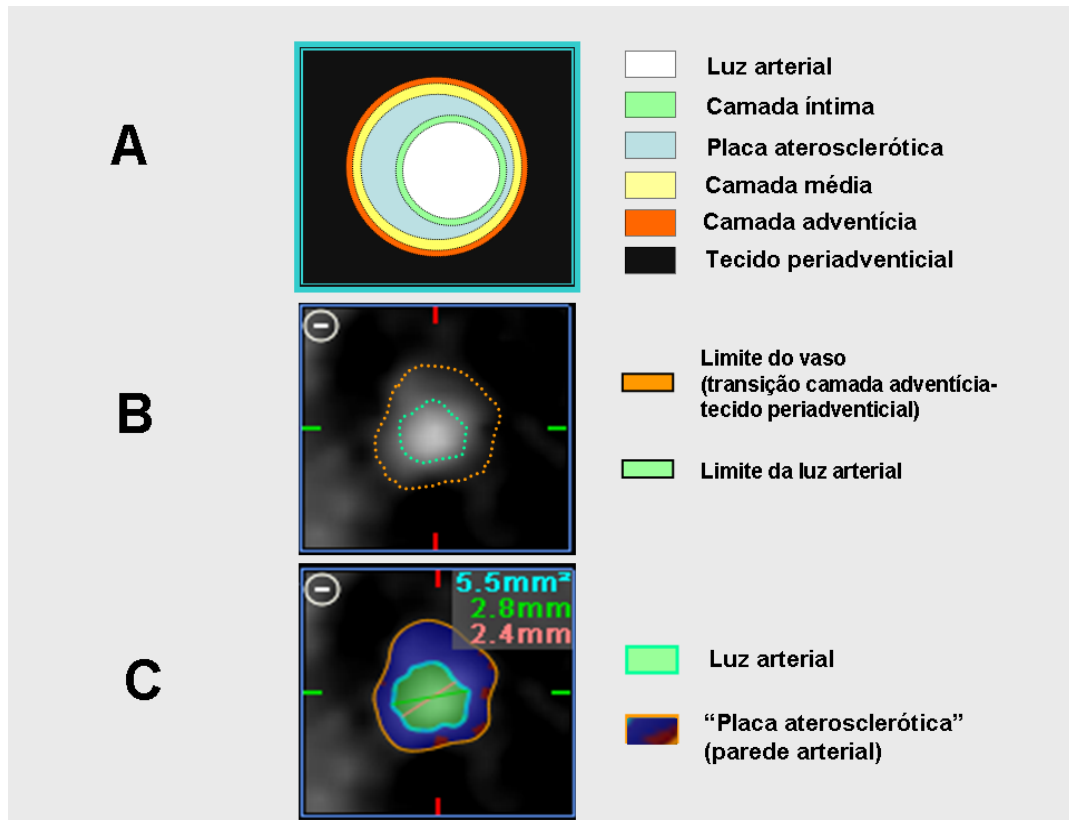
estruturas: o vaso selecionado no coração tridimensional, uma pequena janela central (fatia seccional de 0,5mm de espessura, ortogonal ao eixo central da luz arterial, que correspondia ao ponto em azul ao longo da marcação longitudinal do vaso), sete janelas pequenas inferiores e sete janelas pequenas superiores (fatias seccionais ortogonais ao eixo central da luz arterial, com espessura de 0,5 mm, que distavam 1 mm entre si; com a rolagem do botão esquerdo do mouse, era possível deslocar as janelas em distância de 0,5 mm, o que permitia a visualização de janelas ocultas), bem como 2 eixos longitudinais ortogonais entre si, com visão encurvada (no inglês *curved planar reformatted view*) – figura 2. Ativando-se o comando “*area measurements*”, o programa traçava, automaticamente, o contorno da luz arterial em cada janela e nos eixos curvos longitudinais, sendo possível verificar a área e os diâmetros (máximo e mínimo) de cada corte seccional, uma vez que a fatia se encontrasse na janela central. Devido à possibilidade de erros no traçado automático, o programa permitia modificar o contorno da luz do vaso manualmente. O processo de edição da imagem necessitava ser realizado fatia a fatia. Além das medidas de dimensões da luz arterial, este programa ainda permitia efetuar medidas de densidade em um único pixel de cada corte seccional (janela). Neste estudo foram avaliadas todas as fatias de 0,5 mm de espessura no eixo longitudinal (z), sem intervalos, de modo que, para se rever 1 cm de extensão da luz, 20 fatias eram analisadas. Embora a espessura da fatia do vaso (eixo z) analisada fosse 0,5mm, por um processo de interpolação de imagens, a resolução axial no plano da imagem (eixos x e y) foi de 0,35mm.



**Figura 2 – Delimitação da luz arterial coronária com o programa *vessel probe*.** Observar coração tridimensional (vista volumétrica), com artéria descendente anterior selecionada e com uma linha verde demarcando o eixo central da luz arterial. Vê-se ponto azul no terço proximal da artéria, que marca o local de onde foi extraído o corte seccional que aparece como uma “janela” central (em destaque), na qual podem ser visualizados, em um retângulo cinza, a área da luz arterial e seus diâmetros máximo e mínimo. Acima e abaixo desta “janela”, identificamos 7 “janelas”, que correspondem a cortes transversos que distam 1mm entre si. Com a rolagem do botão central do mouse, as “janelas” se deslocam 0,5mm, fazendo surgir “janelas” ocultas. Os traçados dos contornos da luz arterial, em cada “janela”, podem ser editados. À direita, visualizam-se 2 eixos curvos ortogonais (*curved reformatted view*).

### **Definição dos limites da placa aterosclerótica à tomografia**

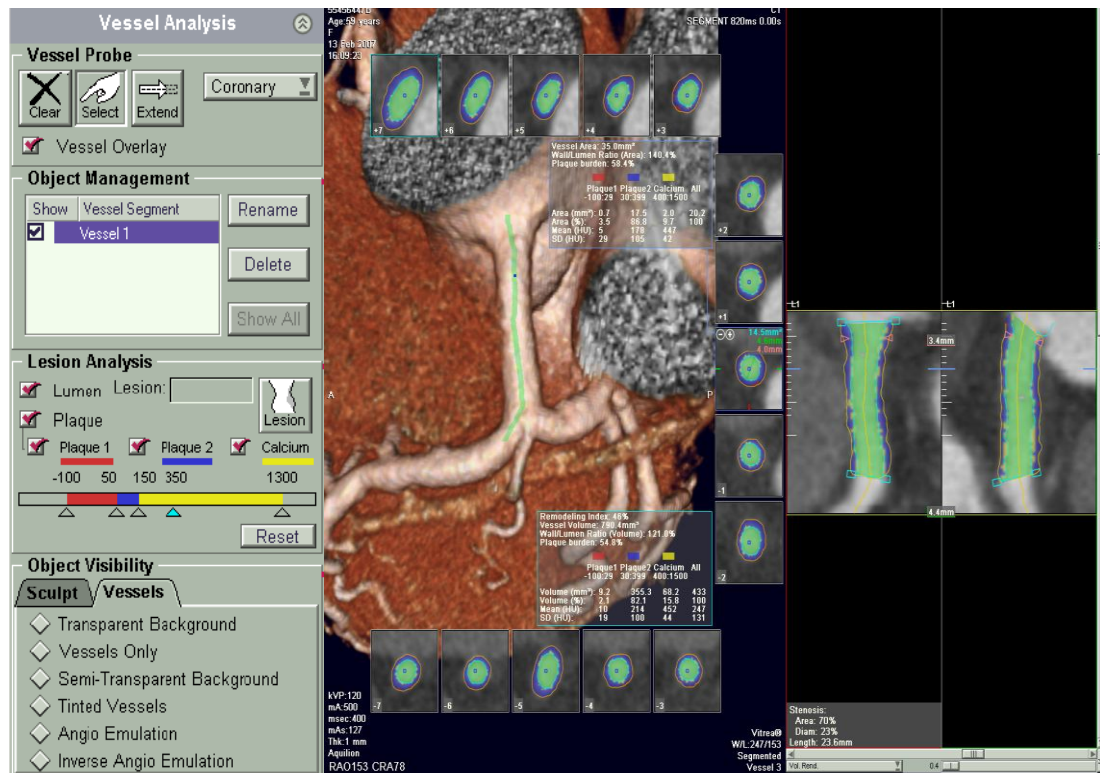
A “placa aterosclerótica” se confunde com a parede arterial coronária à tomografia de coronária. O limite interno da placa é delimitado pela luz arterial, que se encontra preenchida por contraste radiopaco de alta densidade radiológica. O limite externo da placa é delimitado pelo tecido periadventicial, geralmente composto por gordura epicárdica, e caracterizado à tomografia de coronária como uma região de baixa densidade radiológica. Desta forma, quando consideramos a estrutura histopatológica da placa (figura 3), verificamos que a “placa aterosclerótica” à tomografia de coronárias é composta pela camada íntima, a placa aterosclerótica propriamente dita, pela camada média e pela camada adventícia. Dentre estes componentes, as camadas íntima e adventícia têm espessura extremamente fina, de modo que a placa aterosclerótica propriamente dita e a camada média respondem pela maior parte da “placa aterosclerótica” à tomografia de coronária.



**Figura 3 – Definição dos limites da placa aterosclerótica coronária à tomografia computadorizada.** Em **A**, observa-se a representação esquemática das camadas histopatológicas da artéria coronária que constituem a placa aterosclerótica à tomografia computadorizada. Em **B**, observa-se o corte seccional tomográfico da artéria coronária, identificando-se os limites externos do vaso (tracejado laranja) e da luz arterial (tracejado verde-azulado). Em **C**, visualizam-se a luz arterial (verde) e a placa aterosclerótica (azul escuro) identificadas pelo programa <sup>SURE</sup>Plaque (Vital Images, Plymouth, EUA).

### **Análise da placa aterosclerótica**

Para a análise da placa aterosclerótica, utilizou-se o programa *SURE<sup>TM</sup>Plaque<sup>TM</sup>* (Vital Images, Plymouth, EUA), produzido em 2006, e projetado para atuar como um complemento ao programa *coronary vessel probe*. O programa é uma ferramenta de análise de imagens, idealizado para ajudar a identificar os contornos externos do vaso e indiretamente a presença de placa aterosclerótica, bem como permitir a caracterização da placa aterosclerótica em três componentes distintos quanto à densidade radiológica (unidades *Hounsfield* – HU). Para tanto, após ter-se traçado a luz arterial com o auxílio do programa *vessel probe*, acionava-se o botão “*plaque*”, o que gerava um traçado automático do contorno externo do vaso (figura 4). A placa aterosclerótica era definida pela região delimitada pelo contorno da luz (internamente) e do vaso (externamente). Além de identificar a placa, o programa a caracterizava segundo a presença de três componentes distintos em termos de densidade radiológica de seus pixels: componente vermelho – “lipídico” (densidade padrão entre -100 e 50 HU), componente azul – “fibroso” (densidade padrão entre 50 e 150 HU) e componente amarelo – “calcificado” (densidade padrão entre 150 e 1300 HU). Quando se utilizam os limiares padrões propostos pelo programa para cada componente, a densidade radiológica de 350 HU é empregada para a identificação da luz. Uma vez que a atenuação radiológica da luz arterial é um parâmetro bastante variável, o programa permitia que se efetuassem ajustes nos valores de densidade radiológica da luz e dos componentes da placa a critério do operador, bem como possibilitava a correção manual dos contornos da luz e do vaso nas fatias ortogonais.



**Figura 4 – Delimitação da placa aterosclerótica coronária com o programa *SUREPlaque*.** À esquerda, observa-se a ampliação da janela *vessel analysis*, onde observamos o programa *coronary vessel probe* com um programa complementar para a análise de lesões (*SUREPlaque* - Vital Images, Plymouth, EUA). Após delimitar a luz (botão *lumen*), ao pressionar o botão *plaque*, o programa demarca o contorno externo do vaso. A região entre os dois contornos é identificada como placa aterosclerótica. A composição da placa é analisada conforme a presença de três componentes de diferentes densidades. Verificamos os limites de densidade padrões utilizados para identificar os três componentes da placa aterosclerótica propostos pelo programa (placa 1-lipídica: de -100 a +50 HU, em vermelho; placa 2-fibrosa: de +50 a +150HU, em azul; e cálcio: de +150 a +1300HU, em amarelo). A densidade da luz encontra-se ajustada em 350 HU (seta em azul). O operador pode editar os contornos vasculares e alterar os limites dos componentes da placa e da luz. À direita, vê-se o coração tridimensional, as “janelas” (fatias seccionais transversais) e os eixos curvos. Neste caso, o segmento avaliado é o tronco da coronária esquerda. Observar a placa aterosclerótica demarcada nas “janelas” e nos eixos curvos.

Modificações realizadas nos limites de densidade dos componentes das placas eram automaticamente atualizadas para todas as fatias seccionais e para a

apresentação da placa no eixo longitudinal curvo, sem alterações dos contornos da luz ou do vaso previamente traçados. O programa, entretanto, não permitia alterações nos limites de densidade radiológica da luz após terem sido traçados os contornos do vaso – modificações nestes limites, após o traçado inicial, alteravam todos os contornos vasculares previamente realizados. Do mesmo modo que o *vessel probe*, as fatias seccionais analisadas tinham espessura de 0,5mm (eixo z) e a resolução no plano da imagem é de 0,35mm (eixos x e y). Neste estudo foram avaliadas todas as fatias de 0,5 mm de espessura no eixo longitudinal (z), sem intervalos, de modo que, para se rever 1 cm de extensão da luz, 20 fatias eram analisadas. Ao término do traçado, as análises eram arquivadas com a ativação do botão “*snapshot*”, o que permitia que as imagens fossem revistas. Ao se acionar este botão, além de arquivos de imagem, era gerado um arquivo em formato Excel (\*.xls), contendo:

- 1) Identificação do vaso, segmento e fase cardíaca em que se realizou a análise.
- 2) Comprimento do segmento avaliado (mm).
- 3) Densidades radiológicas (máxima e mínima) utilizadas para definir o vaso, a luz, o componente lipídico da placa (placa 1), o componente fibroso da placa (placa 2) e o componente calcificado da placa (cálcio).
- 4) Identificação das fatias analisadas, contendo as seguintes informações para cada fatia: distância da fatia até o início da análise (mm); área do vaso, área da luz, área total de placa, área da placa 1, área da placa 2, área da placa calcificada (mm<sup>2</sup>); diâmetros lúminares máximo e mínimo (mm), carga de placa (%), relação área do vaso/área da luz (%), média e desvio padrão das densidades radiológicas da placa 1, da placa 2 e do componente calcificado (HU).

### **Traçado dos contornos vasculares e definição das densidades radiológicas a serem empregadas para distinguir os componentes da placa aterosclerótica**

As primeiras análises das imagens de tomografia cardíaca foram feitas no serviço de tomografia cardíaca do InCor e visaram avaliar a carga e a composição da placa aterosclerótica do tronco da coronária esquerda e dos primeiros 2 cm da artéria descendente anterior para uma comparação inicial com os achados do ultrassom intracoronário com histologia virtual. Para este fim, empregaram-se as definições padrão do *software*, para traçar os contornos interno (luz) e externo do vaso: densidade radiológica padrão de 350HU para luz do vaso, de -100 a 50HU para o componente lipídico, de 50 a 150HU para o componente fibroso e de 150 a 1300HU para o componente calcificado. O traçado, embora automático, exigiu correção manual de muitos contornos, sendo, para isto, necessário avaliar os limites do vaso em diferentes janelas radiológicas.

Após esta experiência inicial, optou-se por realizar uma nova avaliação das placas ateroscleróticas em cooperação com o *Cardiovascular Imaging Center for Education and Research (CVICER)* da Universidade da Califórnia em Irvine (UCI) modificando, em alguns aspectos, a forma de análise empregada. Desta feita, procurou-se avaliar, no mínimo, os 4 cm iniciais dos vasos à tomografia, estendendo-se a análise para além disto, caso o ponto de maior estenose se localizasse distalmente. Além disto, optou-se por realizar ajustes nos limiares radiológicos da luz arterial e dos componentes da placa aterosclerótica para cada caso analisado, e não empregar as definições padrões sugeridas pelo programa. Para esta nova análise, mediu-se, inicialmente, a densidade radiológica da luz arterial na aorta ascendente ao



nível do óstio da coronária esquerda. Após esta aferição, definiu-se a densidade radiológica a ser empregada na análise da luz arterial, após serem testados diferentes valores (próximos à atenuação média da luz do vaso), escolhendo-se o valor que resultasse em um traçado automático da luz ao *vessel probe* mais adequado visualmente. Para esta análise, o vaso era visualizado em diferentes janelas radiológicas. Inicialmente, empregou-se a janela radiológica padrão para tomografia de coronárias com largura de 500 HU e centro em 230 HU. Depois, foram utilizadas janelas para tecido cardíaco (largura de 1000HU e centro em 200HU), para cálcio (largura de 1400HU e centro em 300HU) e para stents (largura de 1800HU e centro em 400 HU) – as duas últimas foram particularmente úteis para o traçado da luz, nos casos com maior grau de calcificação ou com densidade de atenuação da luz arterial mais elevada (>600HU), permitindo minimizar os artefatos de volume parcial. Uma vez selecionada a densidade radiológica da luz, procedeu-se com o traçado dos contornos da luz (programa *vessel probe*) e do vaso (programa *SURE Plaque*) nos segmentos coronários, utilizando-se as janelas radiológicas previamente citadas. Uma vez definidos os contornos da luz e do vaso, foram ajustados os valores de densidade radiológica para os três componentes da placa aterosclerótica (componentes lipídico, fibroso e calcificado). Para este ajuste, procurou-se inicialmente diferenciar o componente calcificado dos não-calcificados. Neste sentido, avaliou-se a presença de pontos de calcificação nos segmentos coronários analisados durante a mensuração do escore de cálcio (fase não-contrastada). Esta avaliação topográfica serviu de guia para a identificação dos componentes calcificados das placas nos respectivos segmentos anatômicos. Identificados os pontos de calcificação, definiu-se o limiar inferior do componente calcificado

visualizando-se as placas nas janelas radiológicas que favoreciam a visualização de cálcio e de stents, de modo a minimizar os artefatos de volume parcial das calcificações. Uma vez definidos os limiares dos componentes calcificados e não-calcificados, utilizou-se o valor de 30 ou 50 HU (conforme atenuação da luz arterial) para diferenciar o componente fibroso (densidade >30 ou 50HU) do componente lipídico (densidade <30 ou 50HU).

### **Aferição de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica**

Neste estudo, foi investigada a influência de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica sobre o desempenho diagnóstico da tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores quanto à aferição das dimensões vasculares e à análise densitométrica da composição da placa aterosclerótica. Para isto (figura 5), em cada paciente do estudo, mensuraram-se, em um corte tomográfico horizontal de 0,5mm de espessura, na aorta ascendente, ao nível do óstio da coronária esquerda, os seguintes parâmetros: atenuação radiológica da luz arterial, ruído da imagem e relação sinal-ruído. A relação sinal-ruído foi definida pela divisão da atenuação radiológica média da luz arterial por seu desvio-padrão (35, 36). Além de parâmetros relacionados ao grau de atenuação da luz arterial, foi avaliada a influência da densidade global da placa aterosclerótica sobre as medidas de dimensões vasculares à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, uma vez que o grau de calcificação das artérias é reconhecidamente um fator que dificulta a identificação dos limites do vaso pelo método (37-39).



- \* Sinal de atenuação da luz arterial= 506,4 HU
- \* Ruído do sinal (desvio padrão)= 47,2 HU
- \* Relação sinal-ruído=506,4/47,2=10,7

**Figura 5 – Aferição de parâmetros de qualidade da imagem radiológica à tomografia computadorizada.** Corte tomográfico axial, no plano horizontal, com 0,5 mm de espessura, empregado para mensurar o sinal de atenuação radiológica da luz arterial, o ruído do sinal e a relação sinal-ruído, na aorta ascendente, ao nível do óstio da coronária esquerda. O sinal de atenuação correspondeu à atenuação radiológica média da região de interesse, o ruído do sinal correspondeu ao desvio padrão da atenuação e a relação sinal-ruído à divisão da atenuação radiológica média por seu desvio-padrão.

### **Ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual**

Todos os exames de ultrassom intracoronário foram realizados com o console de ultrassonografia intravascular *In-Vision Gold* (Volcano Therapeutics., Rancho Cordova, EUA). Foram utilizados cateteres de ultrassonografia intracoronária *Eagle eye ® Gold* (Volcano Therapeutics., Rancho Cordova, EUA) de 20MHz e 2,9F de diâmetro.

### **Preparo dos pacientes**

Após a obtenção de imagens de tomografia computadorizada das coronárias, os pacientes eram encaminhados ao laboratório de hemodinâmica para a realização da intervenção coronária percutânea previamente programada e a aquisição das imagens de ultrassom. Todos os pacientes fizeram uso oral prévio de ácido acetil salicílico (ataque-300mg e manutenção-200mg) e clopidogrel (ataque-300mg e manutenção-75mg) antes da angioplastia. Para a realização do procedimento, cumpriu-se período de 4h de jejum e obteve-se acesso venoso para infusão de medicações. Com os pacientes na sala de procedimento, além da monitorização eletrocardiográfica e de pressão invasiva habitualmente empregadas, foi necessário obter monitorização eletrocardiográfica adicional, de boa qualidade, cujos sinais eram transmitidos diretamente para o console *In Vision Gold* – pré-requisito para a aquisição sincronizada pelo eletrocardiograma das imagens de histologia virtual.

### **Momento da realização do exame**

Os procedimentos intervencionistas percutâneos foram realizados, seguindo-se os cuidados rotineiramente utilizados no serviço de hemodinâmica do InCor. Na maior parte dos casos, foi empregada apenas anestesia local (xilocaína 2%) na região inguinal direita, sem a necessidade de sedação do paciente. Foram utilizados introdutores com 6F ou 7F, conforme julgamento clínico do operador. Após a obtenção de acesso femural e a canulação seletiva da coronária, administrava-se nitrato intracoronário (mononitrato de isossorbida 10-20mg ou nitroglicerina 100-200µg) e eram obtidos cineangiogramas basais. Antes de iniciar o procedimento, ministrava-se heparina não-fracionada (7.500 a 10.000UI) por via endovenosa, e mensurava-se o tempo de coagulação ativada. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram utilizados a critério do operador. Somente após o tempo de coagulação ativada atingir valores superiores a 250-300s, procedia-se com a passagem de corda guia 0,014 polegada através da lesão a ser tratada. Em vista da disponibilidade do ultrassom intracoronário, objetivando um resultado terapêutico satisfatório, a escolha do material (tipo de balão, dimensões dos balões e dimensões dos stents) e da estratégia (necessidade de pré-dilatação ou proteção de ramos laterais) mais adequados para o procedimento foram, sempre que possível, exceto quando não se conseguiu ultrapassar a lesão com o cateter de ultrassom pré-procedimento, guiadas por imagens de ultrassom obtidas antes do início da angioplastia propriamente dita. O ultrassom também foi utilizado para guiar o implante do stent, permitindo avaliar os resultados e detectar possíveis complicações (dissecções de bordas, malaposição ou má expansão) antes da retirada da corda guia.

Somente após a angioplastia das lesões-alvo, prosseguia-se com a aquisição de imagens ultrassonográficas dos demais vasos não-tratados.

### **Aquisição das imagens**

Para a aquisição de imagens de ultrassom intracoronário, utilizou-se o sistema de ultrassonografia intravascular *In Vision Gold*. Este console permitia a aquisição simultânea de imagens ultrassonográficas digitalizadas em escala de cinza e pela técnica de histologia virtual. Neste estudo, utilizou-se o cateter de ultrassonografia intracoronária *Eagle eye® Gold*. Este é um cateter eletrônico de ultrassom, com frequência de 20MHz, que possui uma série de cristais piezoelétricos na sua extremidade distal, os quais são ativados sequencialmente para a obtenção das imagens. O cateter não possui bainha protetora, sendo introduzido na artéria coronária através de sistema de rápida troca (*“on the wire”*) e de fácil manuseio, utilizando-se a corda guia convencional de 0,014 polegada para este fim. 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). Uma vez realizado este procedimento, o sistema estava pronto para a aquisição e a gravação das imagens ultrassonográficas. Para tanto, o transdutor do cateter de ultrassom era introduzido pelo menos 5 cm distalmente ao óstio da artéria coronária que se desejava avaliar; gravava-se um cineangiogramograma com contraste, para se documentar o local de início da aquisição das imagens (ponta do transdutor), e realizavam-se ajustes nas imagens em

escala de cinza (zoom, ganho, persistência e escala de cinza) de modo a melhorar a contrastação e facilitar a interpretação das mesmas. A retirada do cateter era feita no modo *pullback* automático com velocidade de 0,5 mm/segundo com o auxílio do dispositivo *R100* (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA) – ferramenta essencial para a aferição de dimensões vasculares no eixo longitudinal. Uma vez iniciado o processo de retirada e constatado o deslocamento efetivo do cateter, iniciava-se a gravação das imagens em escala de cinza. O sistema permitia a gravação de 3 *videoloops* por caso, sendo possível gravar 3 minutos de retirada por *videoloop* (equivalente a 6 cm de artéria), a uma taxa de aquisição de 10 quadros/segundo (1800 quadros/*videoloop*). Ao concluir a aquisição das imagens em escala de cinza, antes de arquivar os *videoloops*, era necessário ativar o modo histologia virtual, que capturava as imagens em escala de cinza mais próximas temporalmente aos picos de onda R (taxa de aquisição de 1 quadro/batimento cardíaco) e analisava o sinal de radiofrequência para gerar imagens correspondentes na técnica de histologia virtual. Após este procedimento, arquivavam-se as imagens em escala de cinza e de histologia virtual para posterior análise.

### **Análise das imagens**

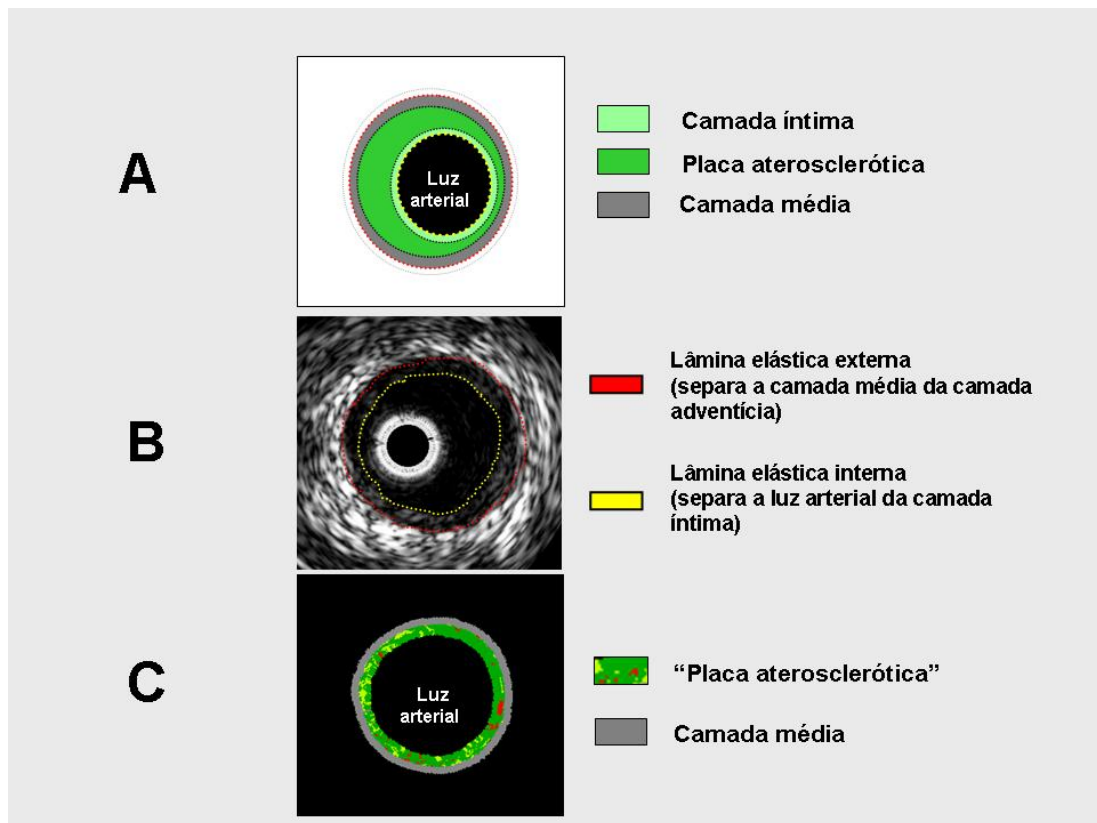
As imagens de ultrassonografia intracoronária com técnica de histologia virtual foram analisadas com o programa *PcVH 2.2* (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA). A análise foi efetuada por um operador que desconhecia os achados da tomografia de coronárias dos pacientes. Este operador, entretanto, teve acesso às imagens da cineangiocoronariografia e do ultrassom, em escala de cinza, para auxiliá-lo no traçado dos contornos vasculares à histologia virtual.

### **Definição dos limites da placa aterosclerótica ao ultrassom intracoronário em escala de cinza e pela técnica de histologia virtual**

A delimitação da placa aterosclerótica difere, quando se utiliza o ultrassom intracoronário em escala de cinza e o ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual. O limite interno da placa, em ambos os métodos, é demarcado pela lâmina elástica interna (limite externo da luz arterial). Por outro lado, o limite externo da placa ao ultrassom em escala de cinza (item B, figura 6) é delimitado pela lâmina elástica externa – limite entre a média e a adventícia. Enquanto, o limite externo da placa aterosclerótica ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual é demarcado pela camada média. Desta forma, quando se considera a estrutura histopatológica da placa aterosclerótica (item A, figura 6), verifica-se que a placa aterosclerótica ao ultrassom com técnica de histologia virtual corresponde à placa aterosclerótica demarcada ao ultrassom em escala de cinza subtraída da camada média. Deve-se ainda levar em consideração que, em ambas as técnicas, a camada



íntima é incorporada à placa aterosclerótica propriamente dita – o que, do ponto de vista prático, tem pouca relevância, uma vez que esta camada tem espessura extremamente reduzida.



**Figura 6 – Definição dos limites da placa aterosclerótica ao ultrassom intracoronário em escala de cinza e pela técnica de histologia virtual.** Em **A**, observa-se a representação esquemática das camadas histopatológicas da artéria coronária que constituem a placa aterosclerótica ao ultrassom em escala de cinza. Em **B**, observa-se corte seccional de ultrassom intracoronário em escala de cinza da artéria coronária, identificando-se os limites externos do vaso (lâmina elástica externa) e da luz arterial (lâmina elástica interna). Em **C**, observa-se corte seccional de ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual, identificando-se a luz arterial, a placa aterosclerótica propriamente dita (verde) e a camada média (cinza). Verifica-se que a placa aterosclerótica à histologia virtual corresponde à placa aterosclerótica delimitada pelo ultrassom em escala de cinza subtraída da camada média.

### **Análise das dimensões vasculares e da placa aterosclerótica ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual**

A análise das imagens de ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual foi realizada com o programa *PcVH2.2*. Uma vez iniciado o programa, era necessário abrir o caso arquivado (previamente extraído do console *In Vision gold* 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 (contorno da luz e do vaso) – figura 7. Apesar de uma boa identificação automática, foi necessária, em muitos quadros, a correção manual dos contornos vasculares. Para este fim, foram empregados recursos de ampliação da imagem (*zoom in*), edição de contornos vasculares individualmente (*lumen on/off* e *vessel on/off*), revisão de imagens do ultrassom em escala de cinza (estáticas e em movimento), e revisão de imagens de cineangiocoronariografia. Uma vez definidos os contornos vasculares, prosseguia-se com o terceiro passo da análise, que consistia na avaliação da composição absoluta e no percentual dos componentes da placa à histologia virtual no segmento avaliado (por quadro e por segmento). Ao término do processo, o arquivo de imagem era novamente 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<sup>2</sup>) da luz, do componente fibroso, do componente fibrolipídico, do componente núcleo necrótico, do componente calcificado e da média (componente avulso que constitui a média normal, e não um componente da placa aterosclerótica);
- 3) Diâmetros (mm) da luz (mínimo, máximo e médio) e do vaso (mínimo, máximo e médio).

Estes dados permitiram o cálculo da área da parede arterial (área do vaso - área da luz) e da carga de placa (divisão da área da parede arterial pela área do vaso); bem como o cálculo da contribuição percentual de cada componente na constituição da placa aterosclerótica. Cada quadro analisado ao ultrassom com técnica de histologia virtual provinha de um quadro adquirido ao ultrassom intracoronário em escala de cinza, o mais próximo temporalmente do pico da onda R, o qual tinha seus sinais de radiofrequência reanalisados para gerar imagens de histologia virtual. Por sua vez, os quadros adquiridos pelo ultrassom intracoronário (escala de cinza e técnica de histologia virtual) representavam cortes tomográficos seccionais com espessura de 100 $\mu$ m (eixo z) e resolução axial de 250 $\mu$ m (eixos x e y).

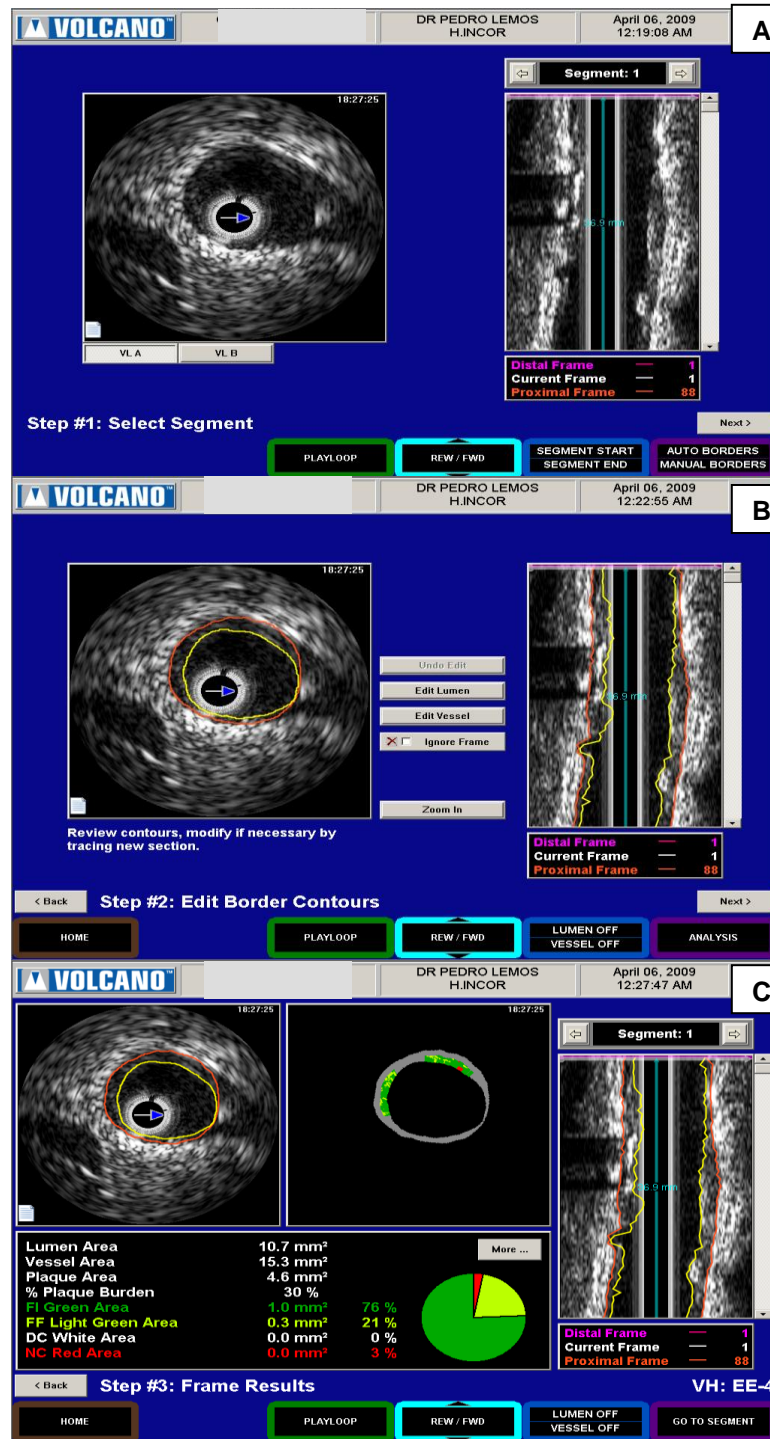
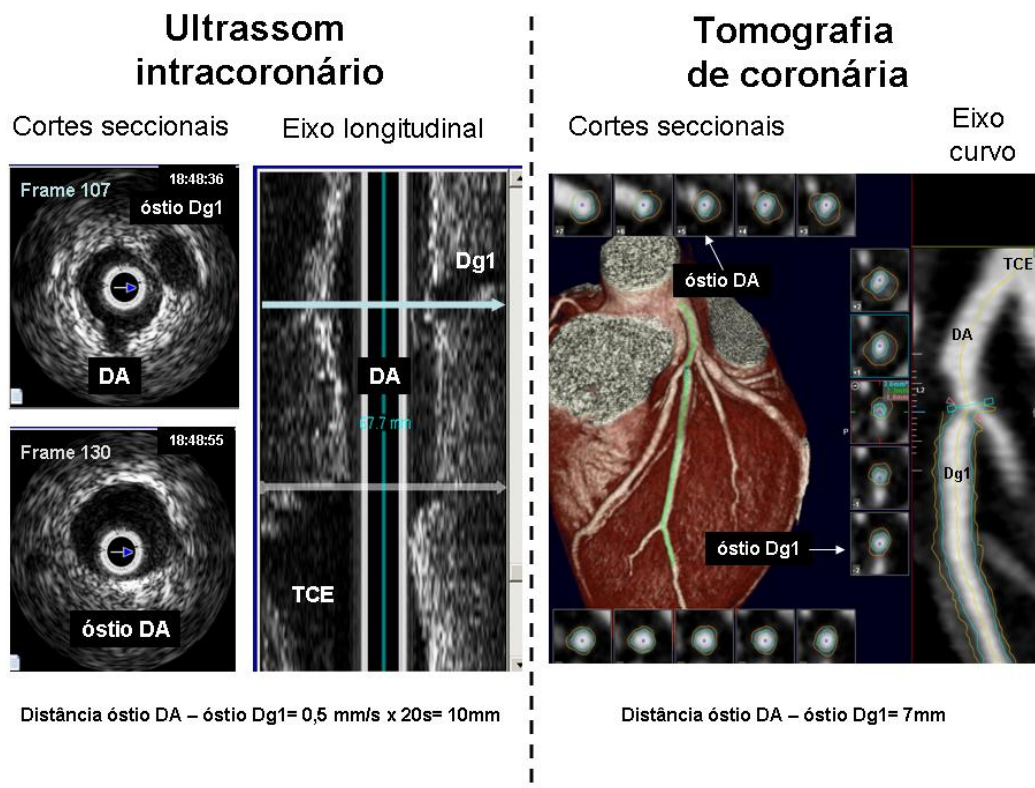


Figura 7 – Análise das imagens de ultrassom intracoronário pela técnica de histologia virtual com o programa *PcVH 2.2*. Etapas para delimitação dos contornos vasculares: A) selecionar segmento; B) Editar contornos da luz e vaso; e C) Composição da placa à histologia virtual (resultados).

**Pareamento das imagens de tomografia computadorizada e de ultrassom intracoronário pela técnica de histologia virtual**

Após a análise, em separado, das imagens de tomografia computadorizada e de ultrassom intracoronário, era necessário identificar corretamente os segmentos a serem pareados e comparados aos dois métodos. Uma vez que se desejava avaliar, no mínimo, 4 cm proximais de cada vaso, definiu-se, que as unidades básicas de comparação, seriam segmentos de 4 mm de extensão (um décimo da extensão mínima a ser avaliada), contíguos, demarcados a partir do óstio do vaso. Esta segmentação foi usada para todos os vasos analisados, exceto, o tronco da coronária esquerda, que por se tratar de segmento vascular habitualmente curto, foi comparado na sua extensão completa, sem a necessidade de segmentação. Optamos por utilizar, como padrão para medidas de comprimento no eixo longitudinal, as realizadas à tomografia de coronária. Para o emparelhamento adequado dos segmentos vasculares aos dois métodos, além de se levar em consideração a distância do início do segmento ao óstio do vaso, optou-se por utilizar referências anatômicas (por exemplo: ramos, bifurcações), identificadas ao longo das imagens, em ambos os métodos, para efetuar este ajuste. Para a demarcação dos limites ao longo do eixo longitudinal dos segmentos vasculares ao ultrassom intracoronário, foram realizados

ajustes proporcionais conforme referências previamente identificadas (figura 8) .



**Figura 8 – Pareamento dos segmentos vasculares a serem comparados ao ultrassom intracoronário e à tomografia de coronária.** À esquerda, observam-se imagens de ultrassom intracoronário em escala de cinza. Identifica-se, ao longo do eixo longitudinal o óstio da artéria descendente anterior (DA), demarcado por seta em cinza claro, e o óstio do primeiro ramo diagonal (Dg1), demarcado por seta em azul claro. Veem-se ainda os cortes seccionais correspondentes ao óstio da DA (frame 130; gravado em 18:48:55) e ao óstio da Dg1 (frame 107; gravado em 18:48:36). Como a retirada do cateter de ultrassom foi feita à velocidade de 0,5mm/s, conclui-se que a distância entre o óstio da DA e o óstio da Dg1 mede cerca de 10mm. À direita, visualizam-se imagens de tomografia de coronária, com o *vessel probe* iniciando-se no tronco da coronária esquerda (TCE) e seguindo em direção ao Dg1. No eixo curvo, identificam-se os óstios da DA e da Dg1, que correspondem aos cortes seccionais demarcados por setas brancas. Verifica-se que a distância entre estas duas referências à tomografia é de cerca de 7mm. Para este caso, o emparelhamento do primeiro segmento de 4mm de comprimento da DA à tomografia foi feito com o primeiro segmento de 5,5mm de comprimento da DA ao ultrassom intracoronário (ajuste proporcional).

**Reprodutibilidade das medidas**

Medidas repetidas pelos mesmos operadores foram realizadas para 27 subsegmentos, aleatoriamente selecionados. Os coeficientes de correlação para os traçados da luz e da lâmina elástica externa ao ultrassom intracoronário foram 0,90 e 0,95, respectivamente, enquanto os coeficientes de correlação para os traçados da luz e da lâmina elástica externa a tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores foram 0,91 e 0,95, respectivamente.

### **Análise estatística**

Variáveis categóricas foram expressas como valor absoluto ou proporção. Variáveis contínuas com distribuição normal como média e desvio padrão. Variáveis contínuas, com distribuição não-normal, foram expressas como mediana e intervalo entre percentis 5 e 95. Variáveis contínuas não-normais foram analisadas para correlações com o teste de correlação não-paramétrico de Spearman e comparadas com o teste não-paramétrico para múltiplas amostras independentes de Kruskal-Wallis. O método proposto por Bland-Altman (40) foi utilizado para avaliar as diferenças entre as medidas de área da luz, área do vaso, área da parede arterial (“placa aterosclerótica”) e carga de placa efetuadas à tomografia computadorizada e ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual. No método de Bland-Altman, a média das duas medidas (tomografia computadorizada e ultrassom intracoronário com histologia virtual) foi grafada contra a diferença entre as duas medidas (tomografia computadorizada menos ultrassom intracoronário com histologia virtual), com os limites de 95% de concordância, sendo calculados para avaliar as medidas de concordância. Considerando-se o caráter exploratório do estudo, não foram realizadas medidas de cálculo amostral.



## **Resultados**

---

---

## **População do estudo**

### **Características clínicas**

No período de dezembro de 2006 a outubro de 2007, foram incluídos 70 (setenta) pacientes no projeto de pesquisa “Análise integrada de fatores locais e sistêmicos da doença cardíaca aterosclerótica para a identificação do indivíduo vulnerável a eventos coronarianos futuros”. Deste total, conseguiu-se concluir a análise de todas as imagens de ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (5972 imagens) e de tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (5233 imagens) em 21 (vinte e um) pacientes. As características clínicas destes pacientes, que constituíram a população final deste estudo, estão descritas na tabela 1. A maioria dos pacientes incluídos no estudo era do sexo masculino, de faixa etária relativamente jovem (idade média de 56 anos), de estatura relativamente baixa e na faixa de sobrepeso. Foram observadas elevadas prevalências de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia. Um terço dos pacientes eram tabagistas atuais. A maioria dos pacientes referiu antecedente familiar de infarto agudo do miocárdio. Cerca de 38% dos pacientes relatou quadro de infarto agudo do miocárdio prévio à internação atual. A maioria internou-se para a realização de intervenção coronária percutânea eletiva (tratamento de angina estável ou equivalente isquêmico), porém 47% dos casos foram admitidos no contexto de síndrome coronária aguda.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes

Características clínicas (n = 21 pacientes)	
<b>Dados antropométricos</b>	
Sexo masculino	15 (71,4%)
Idade (anos)	56,6 ± 9,5 (40–74)
Peso (kg)	69,3 ± 9,9 (53–87)
Altura (cm)	161 ± 7 (146–175)
IMC	26,6 ± 3,2 (21–32)
Peso normal (20 ≤ IMC < 25)	6 (28,6%)
Sobrepeso (25 ≤ IMC < 30)	10 (47,6%)
Obesidade leve (30 ≤ IMC < 35)	5 (23,8%)
<b>Antecedentes</b>	
HAS*	15 (71,4%)
DM*	10 (47,6%)
Hipercolesterolemia*	12 (57,1%)
Hipertrigliceridemia*	3 (14,3%)
Tabagismo atual	7 (33,3%)
Antecedente familiar de IAM **	13 (61,9%)
IAM prévio	8 (38,1%)
<b>Quadro clínico atual</b>	
Equivalente isquêmico	4 (19%)
Angina estável	7 (33,3%)
Angina instável	3 (14,3%)
IAM sem supra de ST	2 (9,5%)
IAM com supra de ST	5 (23,8%)

Dados expressos como médias ± desvio padrão (valor mínimo-valor máximo) ou frequência absoluta (percentual) para variáveis categóricas. IMC = Índice de massa corporal ( $\text{peso(kg)} / \{\text{altura(m)}\}^2$ ). HAS = hipertensão arterial sistêmica. DM = diabetes mellitus. IAM = infarto agudo do miocárdio. \*\* Parente em primeiro grau (pai, mãe, irmão ou irmã) com IAM independente da faixa etária.

### **Características cineangiocoronariográficas**

As características cineangiocoronariográficas dos pacientes (n = 21) e vasos analisados com ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (n = 70) estão descritas na tabela 2. Observa-se que a maioria dos pacientes incluídos tinha padrão coronário uniarterial. Foram analisados setenta vasos ao ultrassom intracoronário, vinte (28,6%) dos quais apresentavam doença coronária significativa à cineangiocoronariografia (redução da luz arterial em diâmetro maior que 50% em relação ao diâmetro de referência). Desta forma, a maioria dos vasos analisados não apresentava doença coronária obstrutiva angiograficamente significativa. Os vasos epicárdicos principais (tronco de coronária esquerda, descendente anterior, circunflexa e coronária direita) constituíram mais de 95% dos vasos analisados, dentre os quais as artérias descendente anterior avaliadas foram os vasos mais acometidos por lesões obstrutivas significativas (61,1%), em contraste com a ausência de doença coronária significativa entre os troncos de coronária esquerda avaliados. Por protocolo, a porção proximal dos vasos epicárdicos principais foi a região predominantemente avaliada neste estudo.

**Tabela 2 – Características cineangiocoronariográficas dos pacientes e dos vasos avaliados ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual**

<b>Características cineangiocoronariográficas</b>	
<b>Análise por paciente (n = 21)</b>	
<b>Padrão arterial</b>	
Uniarterial	12 (57,1%)
Biarterial	8 (38,1%)
Triarterial	1 (4,8%)
<b>Análise por vaso (n = 70)</b>	
<b>Vasos analisados</b>	
Tronco da coronária esquerda	17 (24,3%)
Artéria descendente anterior	18 (25,7%)
Artéria circunflexa	15 (18,6%)
Artéria coronária direita	17 (24,3%)
Ramo diagonal	1 (1,4%)
Ramo marginal esquerdo	2 (2,9%)
<b>Prevalência de doença obstrutiva significativa* por vaso avaliado</b>	
Tronco da coronária esquerda	0 (0,0%)
Artéria descendente anterior	11 (61,1%)
Artéria circunflexa	2 (13,3%)
Artéria coronária direita	6 (35,3%)
Ramo diagonal	1 (100,0%)
Ramo marginal esquerdo	0 (0,0%)

Dados expressos como frequência absoluta (percentual).

USIC-HV = ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual.

\* Doença obstrutiva significativa foi considerada presente, quando havia obstrução em diâmetro luminal > 50% em relação à região de referência à angiografia.

### **Escore de cálcio**

A avaliação do escore de cálcio total e regional foi realizada como etapa preliminar à fase contrastada da tomografia com 64 colunas de detectores. Este processo foi fundamental para a identificação das áreas calcificadas antes da delimitação das placas ateroscleróticas e para a definição dos limiares dos componentes calcificados em cada caso analisado. Na tabela 3, observam-se os resultados de escore de cálcio total e regional por métodos de Agatston, de volume e por percentil na curva de distribuição para sexo-idade em indivíduos assintomáticos. Ao se analisar o escore total de cálcio pelo método de Agatston, verifica-se que apenas um terço dos pacientes apresentou escore de cálcio  $> 100$ ; e em somente 9,5% dos pacientes o escore de cálcio  $> 400$ , o que desvela que os pacientes incluídos neste estudo apresentavam coronárias relativamente pouco calcificadas. Apesar disto, quase 30% dos pacientes se encontravam acima do percentil 75 na curva de distribuição de cálcio para a idade e o sexo.

**Tabela 3 – Escore de cálcio total e por artéria coronária principal por método de Agatston, por método de volume de cálcio e por percentil na curva de calcificação para sexo-idade de indivíduos assintomáticos**

<b>Escore de cálcio (n = 21 pacientes)</b>	
<b>Método de Agatston</b>	
Tronco de coronária esquerda	0 (0 – 67)
Artéria coronária direita	0 (0 – 272)
Artéria descendente anterior	13 (0 – 257)
Artéria circunflexa	2 (0 – 151)
TOTAL	19 (0 – 698)
<b>Método de volume</b>	
Tronco de coronária esquerda	0 (0 – 49)
Artéria coronária direita	0 (0 – 247)
Artéria descendente anterior	19 (0 – 203)
Artéria circunflexa	7 (0 – 146)
TOTAL	30 (0 – 603)
<b>Distribuição na curva sexo-idade em indivíduos assintomáticos</b>	
Percentil <25%	5 (23,8%)
25 ≤ percentil <50%	2 (9,5%)
50 ≤ percentil <75%	8 (38,1%)
75 ≤ percentil <90%	2 (9,5%)
Percentil >90%	4 (19%)

Dados expressos como mediana (percentis 5 e 95 da distribuição) para variáveis numéricas ou frequência (percentual) para variáveis categóricas.

**Análise quantitativa das dimensões vasculares: comparação entre o ultra-som intracoronário e a tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores**

Para esta comparação, foram analisados 5972 quadros de ultrassom intracoronário e 5233 fatias seccionais (*slices*) de imagens das coronárias obtidas à tomografia computadorizada, abrangendo um total de 641 segmentos arteriais, selecionados de 70 vasos provenientes de 21 pacientes.

A tabela 4 sumariza as medidas de área da luz, de área do vaso e de área da parede arterial (placa aterosclerótica + média), bem como a carga de placa aferidas ao ultrassom intracoronário e à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, em diferentes níveis de análise: nível do paciente ( $n = 21$ ), nível do vaso ( $n = 70$ ) e nível de subsegmentos ( $n = 641$ ). Observa-se que, em qualquer dos níveis de análise, os achados se assemelham. Para permitir a avaliação a um nível anatômico mais minucioso, os dados posteriormente descritos se referem ao nível de análise de subsegmentos. A Figura 9 mostra gráficos de correlação e Bland-Altman para os parâmetros área da luz arterial, área do vaso, área da parede arterial e carga de placa para subsegmentos de 4mm de comprimento. A tomografia de coronárias com 64 colunas de detectores e o ultrassom intracoronário se mostraram métodos com boa correlação quanto às medidas de áreas seccionais da luz arterial e do vaso, enquanto houve uma correlação apenas moderada quanto às medidas de área da parede arterial (placa aterosclerótica + média) e as medidas de carga de placa. De um modo geral, a diferença absoluta entre as medidas de área da luz arterial realizadas à tomografia com 64 colunas de detectores e ao ultrassom intracoronário foi próxima a zero, mas com uma dispersão relativamente ampla (Figura 9). A tomografia tendeu a



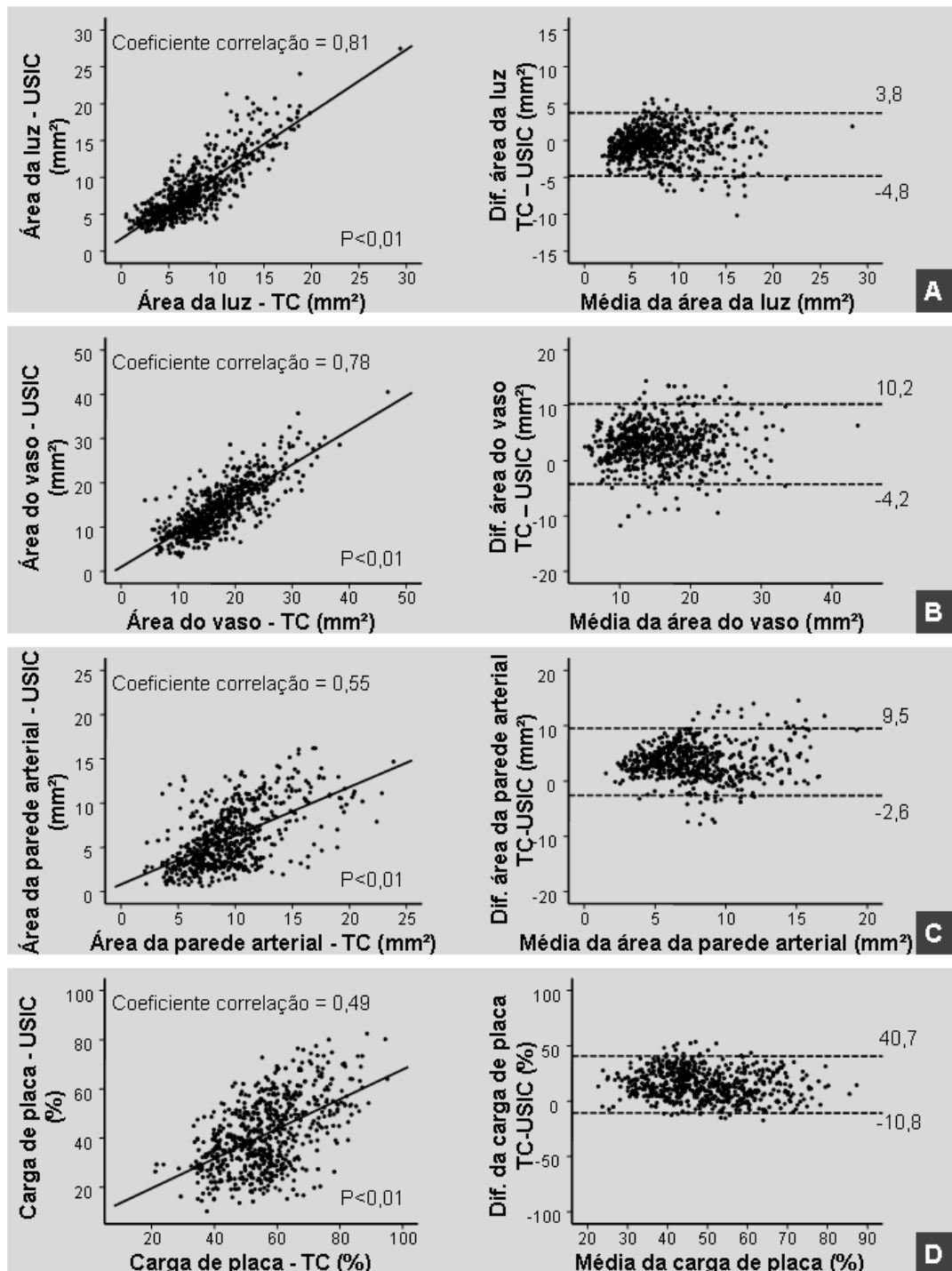
superestimar a área do vaso em comparação ao ultrassom intracoronário, o que ocasionou uma superestimativa da área da parede arterial (placa aterosclerótica + média) e da carga de placa.

A presença de placa aterosclerótica influenciou o erro da tomografia em medir a área da luz arterial. A diferença entre as medidas de área da luz arterial entre a tomografia com 64 colunas de detectores e o ultrassom intracoronário foi menor quando os subsegmentos apresentavam carga de placa > 50% ao ultra-som (-0,2 mm<sup>2</sup>; intervalo entre percentis 5 e 95: -3,2 a 2,8 mm<sup>2</sup>), intermediária para subsegmentos com carga de placa entre 30 e 50% (-0,4 mm<sup>2</sup>; intervalo entre percentis 5 e 95: -4,6 a 3,4 mm<sup>2</sup>), e maior quando a carga de placa foi < 30% (-0,8 mm<sup>2</sup>; intervalo entre percentis 5 e 95: -4,9 a 2,1 mm<sup>2</sup>) (p<0,01 para todos).

**Tabela 4 - Área da luz, área do vaso, área da parede arterial (placa + média) e carga de placa pelo ultrassom intracoronário e pela tomografia de coronária com 64 colunas de detectores em diferentes níveis de análise: nível do paciente, nível do vaso e nível dos subsegmentos**

	USIC	TC-64	Diferença entre as medidas	Coefficiente de correlação*	Valor de p *
<b>Nível do paciente (n = 21)</b>					
Área da luz, mm <sup>2</sup>	8,0 (5,1 – 12,4)	7,6 (3,0 – 12,9)	-0,4 (-4,2 – 1,5)	0,71	<0,01
Área do vaso, mm <sup>2</sup>	14,4 (9,2 – 22,2)	17,6 (11,8 – 28,0)	3,4 (-2,4 – 9,1)	0,88	<0,01
Área da parede arterial, mm <sup>2</sup>	5,7 (3,0 – 10,4)	9,7 (6,1 – 17,8)	3,7 (0,9 – 8,4)	0,72	<0,01
Carga de placa, %	41,2 (26,8 – 56,0)	55,8 (45,7 – 78,7)	15,6 (1,9 – 27,5)	0,48	0,026
<b>Nível do vaso (n = 70)</b>					
Área da luz, mm <sup>2</sup>	8,4 (4,8 – 20,7)	7,8 (4,0 – 18,6)	-0,5 (-5,4 – 1,8)	0,87	<0,01
Área do vaso, mm <sup>2</sup>	15,0 (8,0 – 29,7)	17,7 (10,2 – 34,1)	3,3 (-3,9 – 7,6)	0,88	<0,01
Área da parede arterial, mm <sup>2</sup>	6,1 (2,8 – 11,4)	9,5 (5,7 – 18,5)	3,7 (0,1 – 8,3)	0,66	<0,01
Carga de placa, %	39,9 (24,0 – 56,3)	54,7 (37,6 – 74,4)	13,5 (1,2 – 28,7)	0,58	<0,01
<b>Nível de subsegmentos de 4mm (n = 641)</b>					
Área da luz, mm <sup>2</sup>	7,2 (3,2 – 18,7)	6,9 (1,9 – 16,8)	-0,4 (-4,5 – 2,9)	0,81	<0,01
Área do vaso, mm <sup>2</sup>	13,4 (5,3 – 28,1)	16,4 (7,2 – 30,8)	3,0 (-3,1 – 9,4)	0,78	<0,01
Área da parede arterial, mm <sup>2</sup>	5,3 (1,3 – 13,0)	8,9 (4,0 – 18,9)	3,2 (-1,4 – 8,6)	0,55	<0,01
Carga de placa, %	39,6 (17,9 – 70,7)	55,7 (34,7 – 83,2)	13,9 (-5,3 – 35,6)	0,49	<0,01

Os valores expressam: mediana (intervalo entre os percentis 5 e 95 da distribuição), USIC = ultrassom intracoronário e TC-64 = tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores. \*Teste de correlação de Spearman.



**Figura 9 – Correlação entre as medidas de dimensões vasculares à tomografia de coronária (TC) e ao ultrassom intracoronário (USIC). Gráficos de correlação (painel esquerdo) e de Bland-Altman (painel direito) para a área da luz (A), a área do vaso (B), a área da parede arterial (C) e a carga de placa (D). As linhas tracejadas nos gráficos de Bland-Altman representam os intervalos de confiança de 95% para as diferenças entre as medidas.**

**Influência de parâmetros da qualidade da imagem radiológica sobre o desempenho diagnóstico da tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores na aferição das dimensões vasculares**

A mediana da atenuação radiológica da luz arterial da aorta ascendente foi 597 HU (com intervalo entre os percentis 5 e 95: 399 – 784 HU), a mediana do ruído da atenuação radiológica foi 36 HU (com intervalo entre os percentis 5 e 95: 17 – 59 HU) e a mediana da relação sinal-ruído foi 17,0 (com intervalo entre os percentis 5 e 95: 10 – 31 HU) – avaliação realizada no nível de subsegmentos de 4mm. Também se avaliou a influência da densidade radiológica global da placa (em unidades Hounsfield) sobre o desempenho da tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores quanto às medidas de dimensões vasculares, tendo em vista que o cálcio é reconhecidamente um fator que dificulta a interpretação das imagens. A mediana da densidade média da placa aterosclerótica à tomografia computadorizada em nossa amostra foi 148 HU (com intervalo entre percentis 5 e 95: 103 – 267 HU) – no nível de análise de subsegmentos de 4mm. Como demonstrado na tabela 5, as avaliações quantitativas da área da luz, da área do vaso, da área da parede arterial e da carga de placa foram significativamente influenciadas por parâmetros de qualidade da imagem radiológica. Esta influência foi mais intensa (coeficientes de correlação entre 0,33 e 0,41) sobre o erro de medida da área da luz entre os dois métodos. Neste sentido, verificamos que, quanto maior o ruído do sinal de atenuação na aorta ascendente e menor a relação sinal-ruído, ou seja, quanto mais homogênea a contrastação da luz arterial, menor a diferença entre as medidas de área da luz entre os dois métodos. Da mesma forma, a densidade radiológica global da placa influenciou o erro entre os

métodos, com maior intensidade sobre a medida da área da luz: quanto mais densa a placa, menor a diferença entre as medidas de área da luz à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores frente ao ultrassom intracoronário. Embora os parâmetros de qualidade da imagem e de densidade radiológica da placa também tenham interferido de forma significativa na maior parte das diferenças entre as dimensões vasculares aos dois métodos, eles influenciaram em menor intensidade os erros relacionados à área do vaso, à área da parede arterial e à carga de placa.

**Tabela 5 – Impacto de parâmetros da qualidade da imagem radiológica sobre a diferença entre as medidas de área da luz, de área do vaso, de área da parede arterial e da carga de placa à tomografia com 64 colunas de detectores e ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual ao nível de análise de subsegmentos**

	Coefic. de correlação †	Valor de p†
<b>Diferença absoluta entre as medidas de área da luz: TC-64 menosUSIC</b>		
Atenuação na aorta ascendente à TC-64	0,02	0,7
Ruído da imagem na aorta ascendente à TC-64	-0,40	<0,01
Relação sinal-ruído na aorta ascendente à TC-64	0,33	<0,01
Densidade da placa à TC-64	-0,41	<0,01
<b>Diferença absoluta entre as medidas de área do vaso: TC-64 menosUSIC</b>		
Atenuação na aorta ascendente à TC-64	0,15	<0,01
Ruído da imagem na aorta ascendente à TC-64	-0,16	<0,01
Relação sinal-ruído na aorta ascendente à TC-64	0,18	<0,01
Densidade da placa à TC-64	-0,20	<0,01
<b>Diferença absoluta entre as medidas de área da parede arterial: TC-64 menosUSIC</b>		
Atenuação na aorta ascendente à TC-64	0,15	<0,01
Ruído da imagem na aorta ascendente à TC-64	0,09	0,02
Relação sinal-ruído na aorta ascendente à TC-64	-0,02	0,7
Densidade da placa à TC-64	0,05	0,2
<b>Diferença absoluta entre as medidas de carga de placa: TC-64 menosUSIC</b>		
Atenuação na aorta ascendente à TC-64	0,12	<0,01
Ruído da imagem na aorta ascendente à TC-64	0,25	<0,01
Relação sinal-ruído na aorta ascendente à TC-64	-0,15	<0,01
Densidade da placa à TC-64	0,17	<0,01

TC-64 = tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores.USIC = ultrassom intracoronário. †Teste de correlação de Spearman

**Análise da composição da placa aterosclerótica: comparação entre o ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual e a tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores**

Para esta comparação, foram analisados 5972 quadros de ultrassom intracoronário e 5233 fatias seccionais (*slices*) de imagens das coronárias obtidas à tomografia, abrangendo um total de 641 segmentos arteriais, selecionados de 70 vasos provenientes de 21 pacientes.

A Tabela 6 mostra os resultados dos dados referentes à composição percentual da placa aterosclerótica ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual e à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores em diferentes níveis de análise: do paciente, do vaso e de subsegmentos. Os achados se assemelham em quaisquer dos níveis de análise.

À histologia virtual, o componente fibroso foi o mais frequente, seguido pelos componentes fibro-lipídico, núcleo necrótico e cálcio denso, nesta ordem. A quantidade de componente núcleo necrótico foi aproximadamente três vezes maior que a do componente cálcio denso (tabela 6).

A mediana da atenuação da placa à tomografia foi de aproximadamente 150 HU. O componente de densidade intermediária foi de longe o mais frequente, correspondendo, em mediana, a mais de 90% da placa. Os componentes de baixa densidade e calcificado corresponderam, cada um, a menos de 5% do total da placa aterosclerótica na maior parte das imagens analisadas. A quantidade de componente de baixa densidade (lipídico) foi, na maior parte dos casos, menor que a do componente cálcio denso (tabela 6).

**Tabela 6 – Composição percentual da placa aterosclerótica avaliada ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual e à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores ao nível de análise do paciente, do vaso e dos subsegmentos**

	Nível do paciente (n = 21)	Nível do vaso (n = 70)	Nível de subsegmentos de 4mm (n = 641)
<b>USIC-HV</b>			
Componente fibroso, %	65,1 (56,2–73,1)	64,9 (51,6–74,0)	65,3 (45,2–78,3)
Componente fibro-lipídico, %	16,1 (8,0–29,1)	18,5 (7,8–37,9)	18,1 (45,2–78,3)
Componente núcleo necrótico, %	12,3 (5,4–21,4)	10,4 (1,4–23,4)	9,0 (0,0–27,4)
Componente cálcio denso, %	4,4 (1,5–12,6)	3,4 (0,2–14,1)	2,6 (0,0–18,0)
Relação necrose/cálcio*	2,7 (0,9–5,4)	2,9 (0,9–12,5)	2,9 (0,74–16,0)
<b>TC-64</b>			
Densidade global da placa, HU	154,5 (113,0–278,1)	159,3 (112,7–258,3)	147,6 (103,0–267,3)
Componente de baixa densidade, %	4,3 (1,1–14,4)	4,1 (0,1–16,9)	2,9 (0,03–18,1)
Mediana da atenuação, HU	17,3 (-3,0–33,6)	17,2 (2,7–34,5)	18,5 (-0,8–35,2)
Componente de densidade intermediária, %	91,1 (64,8–95,9)	88,9 (49,4–97,8)	92,7 (53,3–98,9)
Mediana da atenuação, HU	148,4 (106,9–266,2)	148,4 (92,6–246,0)	146,9 (92,9–241,7)
Componente de alta densidade, %	4,2 (0,1–32,7)	4,1 (0,0–41,3)	1,1 (0,0–36,2)
Mediana da atenuação, HU	369,5 (204,6–611,5)	356,2 (196,4–613,6)	351,5 (182,1–601,6)
Relação baixa densidade /alta densidade†	1,45 (0,07–27,1)	0,93 (0,08–100,6)	0,76 (0,02–45,45)

Os valores expressam: mediana (intervalo entre os percentis 5 e 95 da distribuição). USIC-HV = ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual; TC-64 = tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores. \*Relação necrose/cálcio = relação contribuição percentual do componente núcleo necrótico/ contribuição percentual do componente cálcio denso. †Relação baixa densidade/alta densidade = relação contribuição percentual do componente de baixa densidade/contribuição percentual do componente de alta densidade.



Houve uma correlação relativamente fraca, embora significativa, entre a composição percentual da placa à tomografia e à histologia virtual (Tabela 7). A contribuição percentual do componente de baixa densidade à tomografia se correlacionou positivamente com a contribuição percentual do componente fibro-lipídico e negativamente com a contribuição percentual dos componentes cálcio denso e núcleo necrótico à histologia virtual. A contribuição percentual do componente de alta densidade à tomografia se correlacionou significativamente com a contribuição percentual do componente cálcio denso à histologia virtual. Ademais, a relação “componente de baixa densidade/ componente de alta densidade” à tomografia com 64 colunas de detectores correlacionou-se positivamente com a relação “componente núcleo necrótico/ componente cálcio denso” à histologia virtual.

**Tabela 7 – Matriz de correlação para a composição percentual da placa ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual versus contribuição percentual dos componentes de diferentes densidades radiológicas à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores ao nível de análise de subsegmentos**

	TC-64			
	Componente de baixa densidade	Componente de densidade intermediária	Componente de alta densidade	Relação baixa densidade/ alta densidade <sup>1</sup>
<b>USIC-HV</b>				
Componente fibroso	0,01	0,07	-0,01	0,09
Componente fibro-lipídico	0,11*	0,01	-0,06	0,06
Componente núcleo necrótico	-0,08†	-0,001	0,03	-0,02
Componente cálcio denso	-0,14*	-0,04	0,09†	-0,09
Relação necrose/cálcio <sup>2</sup>	0,11†	0,12*	-0,15*	0,16*

Os números expressam o coeficiente de correlação pelo teste de Spearman.

USIC-HV = ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual; TC-64 = tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores.

1- Relação baixa densidade/alta densidade = relação entre contribuição percentual do componente de baixa densidade/ contribuição percentual do componente alta densidade.

2- Relação necrose/cálcio = relação contribuição percentual do componente núcleo necrótico/ contribuição percentual do componente cálcio denso.

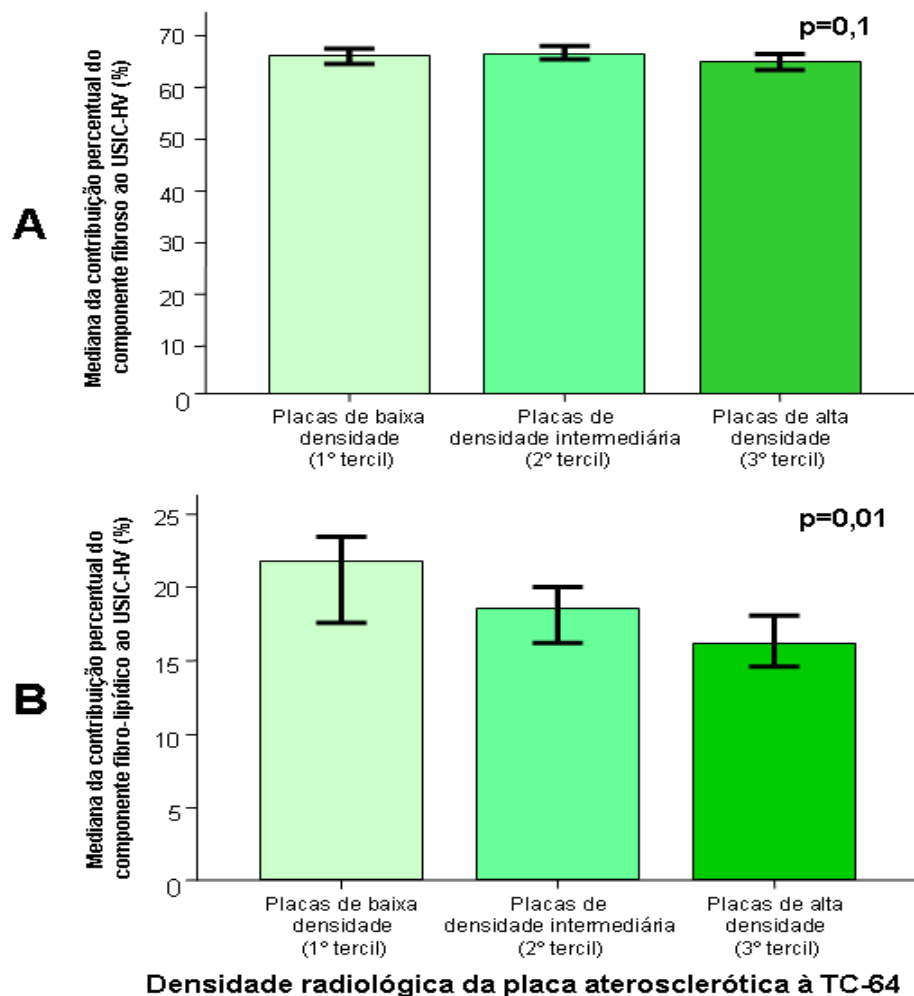
\*p≤0,01

†p≤0,05

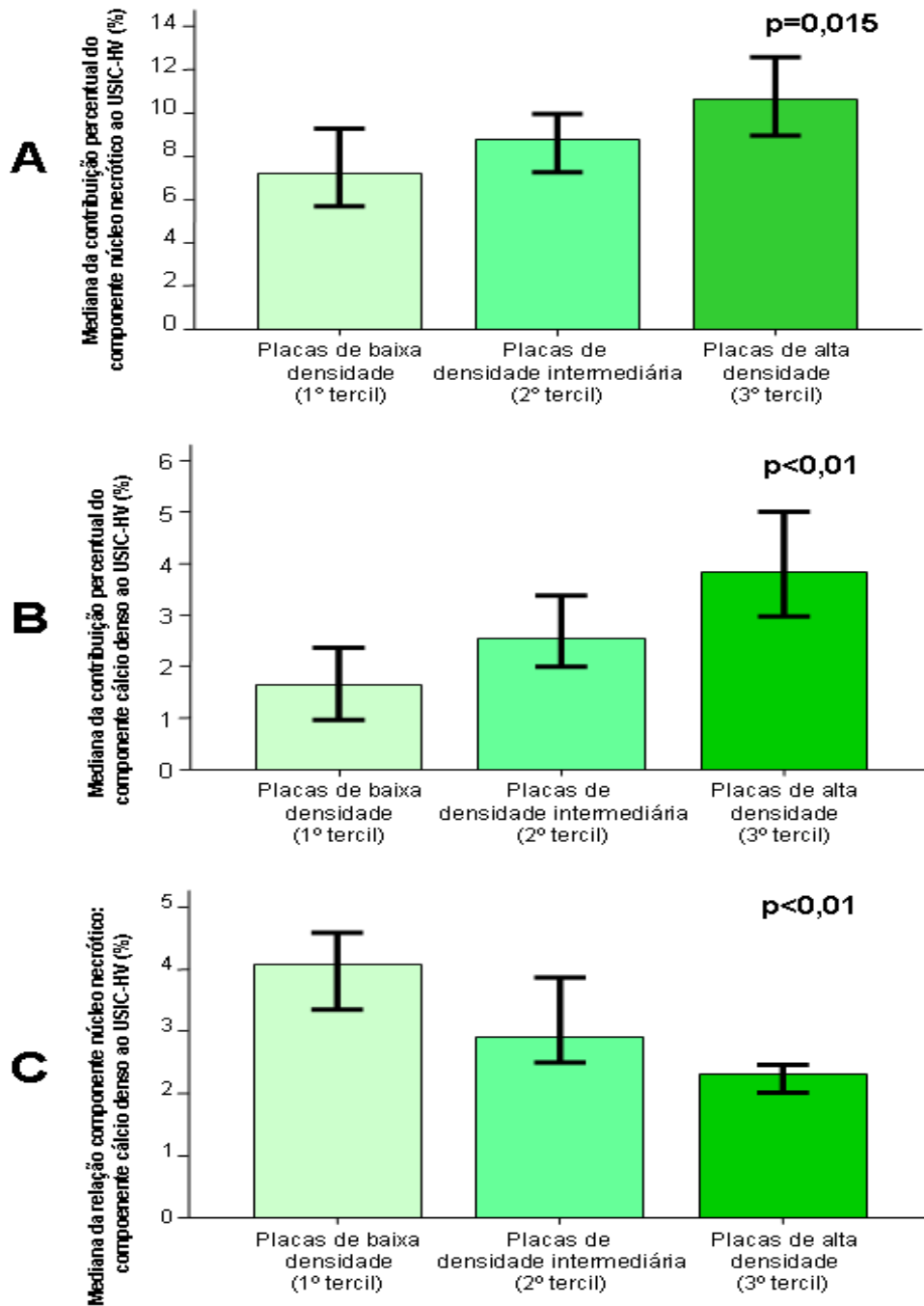
De modo a avaliar melhor a associação entre a densidade global da placa à tomografia e a composição da placa à histologia virtual, as placas foram divididas em três grupos de igual tamanho, de acordo com sua densidade radiológica global à tomografia.

- 1) Placas de baixa densidade global (1<sup>o</sup> tercil): densidade radiológica entre 43,8 e 128,1 HU (mediana: 113,3 HU);
- 2) Placas de densidade global intermediária (2<sup>o</sup> tercil): densidade radiológica entre 128,2 e 177,7 HU (mediana: 147,4 HU);
- 3) Placas de alta densidade global (3<sup>o</sup> tercil): densidade radiológica entre 177,8 e 439,5 HU (mediana: 221,3 HU).

Os três grupos de placas, com densidades radiológicas globais crescentes, apresentaram diferentes composições teciduais à histologia virtual. Variações na densidade global da placa à tomografia computadorizada não se associaram, significativamente, com alterações na contribuição percentual do componente fibroso à histologia virtual, porém houve associação inversa entre a densidade global da placa à tomografia e a contribuição percentual do componente fibro-lipídico (figura 10). O aumento da densidade global da placa à tomografia foi significativamente associado a um incremento na contribuição percentual dos componentes cálcio denso e núcleo necrótico à histologia virtual e a uma diminuição da relação “componente núcleo necrótico/componente cálcio denso” à histologia virtual (figura 11).



**Figura 10 – Associação entre a densidade radiológica da placa aterosclerótica avaliada à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (TC-64) e a contribuição percentual dos componentes fibroso e fibro-lipídico da placa ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (USIC-HV).** As placas foram divididas em 3 grupos (tercis crescentes) conforme a densidade radiológica global à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, os quais foram comparados através da mediana da contribuição percentual dos componentes fibroso (A) e fibro-lipídico (B) ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual. As barras de erros representam os limites do intervalo de confiança de 95%.



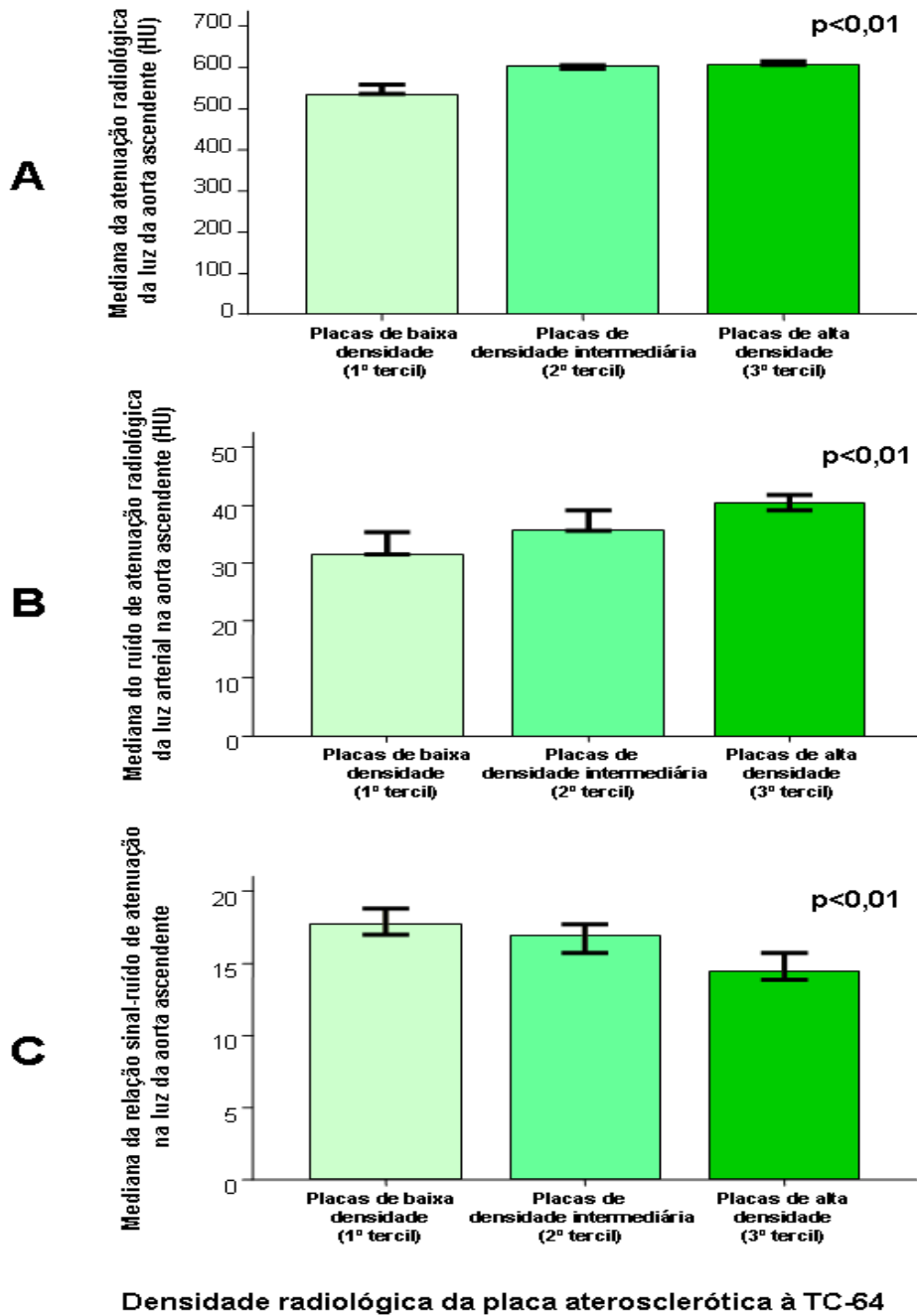
**Densidade radiológica da placa aterosclerótica à TC-64**

**Figura 11 – Associação entre a densidade radiológica da placa aterosclerótica avaliada à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (TC-64) e a contribuição percentual dos componentes núcleo necrótico, cálcio denso e relação “componente núcleo necrótico: componente cálcio denso” da placa ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (USIC-HV). As**

placas foram divididas em 3 grupos (tercis crescentes) conforme a densidade radiológica global à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, os quais foram comparados através da mediana da contribuição percentual dos componentes núcleo necrótico (A) e cálcio denso (B); e da relação componente núcleo necrótico : componente cálcio denso (C) ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual. As barras de erros representam os limites do intervalo de confiança de 95%.

**Influência de parâmetros da qualidade da imagem radiológica sobre o desempenho diagnóstico da tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores na aferição da densidade radiológica da placa aterosclerótica**

Parâmetros de qualidade da imagem radiológica (atenuação da luz, ruído da imagem e relação sinal-ruído na aorta ascendente) também influenciaram a avaliação da composição densitométrica da placa aterosclerótica aferida à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, conforme demonstrado na figura 12. Um aumento da atenuação da luz e do ruído do sinal de atenuação na aorta ascendente e uma diminuição da relação sinal-ruído na aorta ascendente se associaram a um aumento da densidade global da placa aterosclerótica à tomografia com 64 colunas de detectores – em outras palavras, quanto maior a contrastação da luz arterial, maior a densidade da placa aterosclerótica aferida à tomografia.



**Figura 12 – Influência de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica sobre a densidade da placa aterosclerótica aferida à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (TC-64).** As placas foram divididas em 3 grupos (tercis crescentes) conforme a densidade radiológica global à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, os quais foram comparados através da mediana da atenuação radiológica da luz arterial na aorta ascendente (A), da mediana do ruído da atenuação radiológica da luz na aorta ascendente



(B) e da relação sinal-ruído de atenuação na luz da aorta ascendente (C). As barras de erros representam o intervalo de confiança de 95% da distribuição.

**Discussão**

---

---

Neste estudo – pioneiro na utilização da tomografia de coronárias de 64 colunas de detectores e da ultrassonografia intracoronária com técnica de histologia virtual para a avaliação de placas ateroscleróticas coronárias no país, e um dos primeiros a investigar a correlação entre as duas tecnologias no mundo –, analisamos a placa aterosclerótica de todos os vasos epicárdicos principais de 21 pacientes portadores de doença arterial coronária obstrutiva através de ambos os métodos, com os objetivos de 1) comparar as medidas das dimensões vasculares, 2) analisar as associações entre os métodos quanto à composição da placa aterosclerótica e 3) avaliar a influência de parâmetros da qualidade da imagem radiológica sobre as medidas de dimensões vasculares e de densidade radiológica da placa aterosclerótica aferidas à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores.

### **Comparação entre as medidas das dimensões vasculares coronárias à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores e ao ultrassom intravascular**

Em uma análise por segmento da porção proximal da árvore coronária de portadores de coronariopatia obstrutiva, as medidas das áreas seccionais da luz, do vaso e da parede do vaso (placa aterosclerótica + “média normal”) e as medidas da carga de placa realizadas à tomografia de coronárias com 64 colunas de detectores se correlacionaram, significativamente, com as respectivas medidas aferidas ao ultrassom intracoronário. Observaram-se boa correlação entre as áreas seccionais da luz (coeficiente de correlação de Spearman=0,81) e do vaso (coeficiente de correlação de Spearman=0,78) e moderada correlação entre a área seccional da parede do vaso

(coeficiente de correlação de Spearman=0,55) e a carga de placa (coeficiente de correlação de Spearman 0,49). Acreditamos que a correlação apenas moderada, para as medidas da área seccional da placa e da carga de placa frente às boas correlações encontradas para a área da luz e do vaso em nosso estudo, deve-se ao fato de as primeiras medidas serem derivadas das últimas. Para a medida da área da placa, subtraímos a área do vaso da área da luz (desta forma adicionamos erros envolvidos na aferição de ambas as medidas); e, para aferir a carga de placa, dividimos a área da placa pela área do vaso (desta feita, acrescentando mais um fator de erro no denominador).

Quando confrontamos nossos achados com os da literatura, identificamos recente publicação de Sun et al. (41) que analisaram 247 segmentos (131 normais e 116 doentes ao ultrassom intracoronário) de 10 mm de extensão pertencentes a 40 artérias coronárias com doença aterosclerótica moderada a importante (>50-75%) à cineangiocoronariografia, em um total de 26 pacientes portadores de coronariopatia obstrutiva, através do ultrassom intracoronário (In Vision gold, Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA) e da tomografia com 64 colunas de detectores (Toshiba Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japão). Estes autores utilizaram, como definição de placa aterosclerótica, em ambos os métodos, a presença de espessura da parede do vaso superior a 0,5 mm. Os dispositivos empregados e o programa de análise das imagens de tomografia coronária foram semelhantes aos utilizados em nosso estudo. Em uma análise por segmentos de 10 mm de extensão, os autores relataram sensibilidade de 97,4% e especificidade de 90,1% para a identificação de placas ateroscleróticas à tomografia. Além disto, foi descrita uma boa correlação entre as áreas seccionais da luz e do vaso e da carga de

placa (coeficientes de correlação de Spearman de 0,85; 0,82 e 0,77, respectivamente) entre os métodos. Considerando-se a correlação entre as áreas seccionais da luz e do vaso, os achados deste estudo foram compatíveis com os encontrados no nosso, porém, os autores relataram uma melhor correlação no tocante à carga de placa. Outros estudos também avaliaram correlações entre as medidas de dimensões vasculares aferidas por tomógrafos com 64 colunas de detectores e às mensuradas ao ultrassom intracoronário. Leber et al. compararam medidas de dimensões vasculares realizadas em tomógrafo com 64 colunas de detectores (*Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Forcheim, Alemanha*), frente às aferidas ao ultrassom intracoronário (*Jomed Avamar FX 20 MHz, Volcano, Rancho Cordova, EUA*), identificando uma boa correlação entre os métodos para as medidas de área seccional da placa, da luz e do vaso e da carga de placa (coeficientes de correlação de Spearman de 0,73; 0,81; 0,88 e 0,61, respectivamente) (27). Por outro lado, Kitagawa et al., ao analisarem placas ateroscleróticas não-calcificadas à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (*LightSpeed VCT, GE HealthCare, Waukesha, EUA*), observaram boa correlação entre as áreas seccionais do vaso (coeficiente de Spearman de 0,88) frente ao ultrassom intracoronário (*Galaxy, Boston Scientific, Natick, EUA*), porém com a tomografia superestimando, significativamente, a área do vaso (em média  $10,3 \text{ mm}^2$ ) (42). Otsuka et al. relataram excelente correlação entre o volume da placa e a carga de placa (coeficientes de correlação de Spearman de 0,98 e 0,96, respectivamente) aferidos à tomografia com 64 colunas de detectores (*Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Forcheim, Alemanha*) e ao ultrassom intracoronário (*Galaxy, Boston Scientific, Natick, EUA*), observando, porém, discreta superestimativa da carga de placa à tomografia (43).

Hur et al. analisaram a capacidade da tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (*Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Alemanha*) em quantificar e caracterizar placas obstrutivas ao ultrassom intracoronário (*Galaxy, Boston Scientific, Natick, EUA*), encontrando bons coeficientes de correlação de Pearson para a área seccional da luz ( $r = 0,71$ ), do vaso ( $r = 0,65$ ), da placa ( $r = 0,75$ ), e para a carga de placa ( $r = 0,79$ ). Dentre os fatores que podem justificar a divergência entre os achados dos diversos estudos, citamos alguns: a) diferenças metodológicas entre os estudos (diferentes tomógrafos, aparelhos de ultrassom e programas de análise da placa aterosclerótica empregados nos diversos estudos) ; b) diferenças na prevalência de segmentos vasculares calcificados entre os estudos – fator que pode interferir, significativamente, no traçado da luz e do vaso na tomografia e ao ultrassom (37, 39, 44, 45); c) diferenças entre a localização dos segmentos analisados – segmentos mais proximais parecem apresentar melhores correlações que segmentos mais distais (46); e d) variação interobservador do traçado dos contornos vasculares ao ultrassom e à tomografia nos diversos estudos.

Em nosso estudo, identificamos uma tendência da tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores em superestimar as áreas seccionais do vaso, da placa (parede arterial) e da carga de placa, enquanto observamos que a medida de área da luz arterial foi muito próxima à aferida pelo ultrassom intracoronário (discreta subestimativa), entretanto, com ampla dispersão do erro das medidas. Do ponto de vista histopatológico, era esperado que as dimensões da placa aterosclerótica aferidas à tomografia fossem discretamente superiores às aferidas ao ultrassom intracoronário; uma vez que, os limites da placa aterosclerótica da tomografia incluem a camada adventícia, enquanto a mesma é excluída, quando se

traça o contorno da placa ao ultrassom intracoronário. Apesar disso, estudos iniciais com tomógrafos de 16 colunas de detectores sugeriam uma tendência do método em subestimar a área seccional de placas ateroscleróticas (frente ao ultrassom intracoronário) (23, 24). Porém, estudos mais recentes, com tomógrafos de 64 colunas de detectores, têm apontado para uma mudança neste paradigma. Leber et al., avaliando as dimensões vasculares com tomógrafo com 64 colunas de detectores (*Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Alemanha*) observaram superestimativa de volumes das placas ateroscleróticas calcificadas frente aos achados do ultrassom intracoronário (*Volcano Eagle Eye 20MHz, Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA*), enquanto placas não-calcificadas ou mistas foram subestimadas (26). Por outro lado, Kitagawa et al., ao analisarem placas ateroscleróticas não-calcificadas à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, relataram significativa superestimativa das áreas do vaso e da placa aterosclerótica frente às aferidas ao ultra-som intracoronário (42). Sun et al., empregando tomógrafo e ultrassom intracoronário semelhantes aos utilizados em nosso estudo, observaram significativa tendência da tomografia subestimar a área da luz arterial e superestimar a área do vaso, a área da placa e a carga de placa – achado semelhante ao identificado em nosso estudo (41). O mesmo achado foi relatado por Brodoefel et al., que também utilizaram o programa *SURE* *Plaque* (Vital Images, Plymouth, EUA) para a aferição automática de bordos. (34). Ainda sobre este assunto, Otsuka et al. observaram discreta superestimativa da carga de placa e do volume da placa aterosclerótica avaliada à tomografia com 64 colunas de detectores (43), enquanto Hur et al., relataram subestimação das áreas seccionais vasculares e da carga de placa à tomografia com 64 colunas de detectores (46).

Em resumo, os estudos, comparando a capacidade dos tomógrafos com 64 colunas de detectores em quantificar medidas das dimensões vasculares frente ao ultrassom intracoronário, têm demonstrado que os métodos guardam boa correlação para a aferição das áreas seccionais da luz e do vaso e moderada a boa correlação para medidas da área e da carga da placa. No momento, entretanto, não é possível definir uma clara tendência dos tomógrafos com 64 colunas de detectores em subestimar ou superestimar as dimensões vasculares frente às medidas realizadas ao ultrassom intracoronário. Diferenças entre as metodologias dos diversos estudos, tomógrafos e aparelhos de ultrassom intracoronário empregados, podem explicar estas divergências.

**Associação entre a composição da placa aterosclerótica à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores e ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual**

Neste estudo, avaliamos a capacidade do tomógrafo com 64 colunas de detectores em identificar os componentes da placa aterosclerótica e caracterizá-la frente aos achados do ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual. Neste sentido, ao analisarmos as correlações entre os componentes individuais da placa aterosclerótica à tomografia computadorizada (definidos a partir de suas densidades radiológicas) e os componentes da placa à histologia virtual, verificamos correlações significativas, porém de pequena magnitude. Os achados mais relevantes de nosso estudo foram observados, quando analisamos associações entre a densidade global da placa aterosclerótica à tomografia e a composição da placa à histologia



virtual. Para isto, dividimos as placas em tercís crescentes de densidade radiológica global e verificamos que as placas mais densas apresentavam maior conteúdo percentual dos componentes cálcio denso e núcleo necrótico à histologia virtual, enquanto as placas menos densas apresentavam maior conteúdo fibro-lipídico à histologia virtual. A contribuição percentual do componente fibroso não se alterou significativamente conforme se modificou a densidade global da placa à tomografia. O paradoxal incremento da densidade da placa aterosclerótica, associado a um maior conteúdo do componente lipídico (núcleo necrótico), parece ser secundário a uma associação deste componente com o componente cálcio denso à histologia virtual, já relatada por outros autores (47), e que se mostrou forte nas imagens de histologia virtual em nosso estudo (coeficiente de correlação de Spearman de 0,75;  $p < 0,01$ ). Este aparente paradoxo foi esclarecido, quando identificamos uma correlação negativa entre a razão “componente núcleo necrótico: componente cálcio denso” à histologia virtual e a densidade radiológica global da placa à tomografia, o que é compatível com o fato de o componente núcleo necrótico da histologia virtual corresponder a um componente de baixa densidade radiológica à tomografia computadorizada.

Em revisão da literatura, identificamos três estudos publicados recentemente, que analisaram a capacidade do tomógrafo de 64 colunas de detectores em caracterizar placas ateroscleróticas frente aos achados do ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual.

Choi et al. (31) compararam a tomografia com 64 colunas de detectores (*Brilliance 64, Philips Medical System, Eindhoven, Holanda*) com o ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (*In Vision Gold, Volcano*

*Therapeutics*, Rancho Cordova, EUA) para a caracterização de placas não-calcificadas. Estes autores avaliaram a densidade média de 80 placas (provenientes de 55 pacientes) não-calcificadas à tomografia, e, uma semana depois, realizaram cineangiocoronariografia associada com ultrassom intracoronário para a análise das respectivas placas à histologia virtual. Observaram uma correlação negativa entre a densidade média das placas à tomografia e o percentual do componente núcleo necrótico à histologia virtual ( $r=-0,54$ ,  $p<0,001$ ). Também verificaram uma correlação positiva entre a densidade média da placa à tomografia e o percentual do componente fibroso à histologia virtual ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ). Apesar de avaliarem, exclusivamente, placas não-calcificadas, os autores relataram cerca de 5% de componente calcificado à histologia virtual, sugerindo que a tomografia pode não identificar microcalcificações, as quais, muitas vezes, se situam no interior de núcleos lipídicos à histologia virtual, o que poderia afetar, significativamente, a densidade média da placa naquela microrregião (aproximando-a da densidade de um componente fibroso), gerando um problema para a caracterização dos componentes da placa baseada apenas na densidade radiológica regional. Com base nestes achados, os autores utilizaram apenas a densidade radiológica global da placa para suas análises, observando uma diferença significativa da densidade média da placa à tomografia, quando compararam placas não-calcificadas com percentual de componente núcleo necrótico  $>10\%$  ( $41,3 \pm 26,4$  HU) versus placas não-calcificadas com percentual de componente núcleo necrótico  $<10\%$  ( $93,1 \pm 37,5$  HU) à histologia virtual. Houve, entretanto, grande superposição de medidas, não sendo possível identificar placas não-calcificadas de maior conteúdo necrótico através da análise da densidade média da placa, isoladamente. Quando confrontamos os achados destes

autores com o de nosso estudo, verificamos que eles identificaram uma correlação negativa do conteúdo núcleo necrótico (histologia virtual) e uma correlação positiva do conteúdo fibroso (histologia virtual) em relação à densidade radiológica global da placa à tomografia. É provável que estas divergências decorram do fato de estes autores terem incluído apenas placas não-calcificadas em suas análises. É de grande valia a observação dos autores quanto às limitações do tomógrafo com 64 colunas de detectores em visualizar microcalcificações identificadas à histologia *virtual* – fruto da menor resolução temporal e espacial do método quando comparado ao ultrassom intracoronário. Este fator pode limitar a utilização do método para a identificação de componentes individuais da placa, o que pode explicar as fracas correlações entre os componentes da placa à tomografia e à histologia virtual observadas em nosso estudo.

Pundzuite et al. (32) realizaram uma comparação cabeça a cabeça do tomógrafo com 64 colunas de detectores (*Toshiba Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japão*) e do ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (*In Vision Gold, Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA*) para a caracterização de placas calcificadas, mistas e não-calcificadas à tomografia, incluindo um total de 50 pacientes (25 portadores de síndrome coronária aguda e 25 portadores de angina estável). Houve uma moderada a boa correlação entre o escore de cálcio à tomografia (método de Agatston) e o conteúdo total de cálcio nos segmentos avaliados à histologia virtual ( $r = 0,69, p < 0,0001$ ). Com relação às diferenças na contribuição percentual dos componentes conforme o tipo de placa, identificou-se que placas não-calcificadas à tomografia apresentavam maior percentual de componentes fibroso e fibro-lipídico à histologia virtual que as calcificadas e menor percentual dos componentes cálcio denso e núcleo necrótico à histologia virtual que as placas

calcificadas e mistas – achados compatíveis com os encontrados em nosso estudo. Estes achados sugerem que a histologia virtual guarda razoável correlação com o escore de cálcio, o que fortalece a metodologia empregada em nosso estudo para definição do componente calcificado da placa (baseada no escore de cálcio regional).

Por sua vez, Brodoefel et al. (34) avaliaram a capacidade do tomógrafo com duas fontes de raio-X e 64 colunas de detectores (*Somaton Definition, Siemens Medical Solutions, Forcheim, Alemanha*) em caracterizar placas não-calcificadas analisadas através do software *SURE* *Plaque* (*Vital Images, Plymouth, EUA*), utilizando como referência o ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual (*In Vision Gold, Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA*). Os autores analisaram 22 placas (14 pacientes) quanto ao volume, à carga de placa no local de estenose máxima e à contribuição percentual dos componentes lipídico, fibroso e calcificado à tomografia. Foi utilizado o traçado automático do programa *SURE* *Plaque*, com os seguintes ajustes: componente lipídico entre -150 e 60 HU, componente fibroso entre 61 e 149 HU e componente calcificado entre 150 e 1300 HU. Foram observadas boas correlações para a carga de placa no local de estenose máxima, para o volume total das placas e para o volume das placas não-calcificadas. Houve superestimativa dos volumes das placas, em especial das placas calcificadas. Para a análise da associação entre os componentes da placa aos dois métodos diagnósticos, os autores computaram a soma dos componentes núcleo necrótico e fibro-lipídico como um componente “lipídico” à histologia virtual. Observaram correlações discretas ou insignificantes para a composição percentual da placa entre os componentes “lipídico”, fibroso e calcificado à tomografia e à histologia virtual. Os autores relataram que as placas fibrosas, calcificadas e lipídicas à tomografia

pareciam relativamente semelhantes quanto à distribuição dos componentes individuais de diferentes densidades radiológicas, sugerindo que isto se deve a uma menor resolução espacial do método, que pode ser incapaz de avaliar, com riqueza de detalhes, a composição morfológica de placas coronárias complexas. Os autores sugerem que o programa *SURE* *Plaque* (*Vital Images Inc*, Plymouth, MN, EUA) pode ser empregado para quantificar placas não-calcificadas, mas que, embora apresente boa reprodutibilidade de medidas inter e intraobservador, os componentes individuais da placa aterosclerótica à tomografia não se correlacionaram com os componentes individuais da placa à histologia virtual, achado semelhante ao observado em nosso estudo.

**Influência de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica sobre a avaliação das dimensões vasculares e da composição da placa aterosclerótica à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores**

A influência de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica sobre as medidas de dimensões vasculares à tomografia foi um dos objetivos deste estudo. Neste sentido, analisamos como a contrastação da luz arterial (parâmetro passível de ajustes através de mudanças no protocolo de aquisição) e o grau de calcificação das coronárias (aferido através da medida de atenuação radiológica da placa aterosclerótica) poderiam afetar as medidas de dimensões vasculares à tomografia. Para a análise da influência da contrastação da luz arterial sobre as medidas de dimensões vasculares, foram mensurados a atenuação luminal, o ruído da atenuação luminal e a relação sinal-ruído de atenuação na luz da aorta ascendente.

Foram observadas correlações significativas destes parâmetros com as medidas de dimensões vasculares (área da luz, área do vaso, área da placa e carga de placa) à tomografia. Conforme o esperado, o grau de contrastação da luz arterial influenciou com maior intensidade a medida da área seccional da luz arterial: quanto maior a relação sinal-ruído ( $r = 0,33$ ) e menor o ruído de atenuação ( $r = -0,40$ ) na aorta ascendente (mais homogênea a contrastação da luz arterial), menor o erro de medida da área da luz arterial à tomografia frente ao ultrassom intracoronário. O grau de calcificação da parede arterial, avaliado através do parâmetro atenuação radiológica média da placa aterosclerótica, também se mostrou capaz de influenciar, significativamente, as medidas de dimensões vasculares (área da luz arterial, área do vaso, área da placa e carga de placa) à tomografia com 64 colunas de detectores. Esta influência foi mais pronunciada para a medida da área da luz arterial ( $r = -0,41$ ): quanto maior a densidade radiológica da placa (maior o grau de calcificação), menor o erro de medidas entre os métodos. Este achado sugere, paradoxalmente, que a luz arterial de segmentos mais calcificados, em nosso estudo, foi melhor avaliada que em segmentos não-calcificados. A inclusão de vários segmentos relativamente saudáveis (pequena carga de placa) pode ser responsável por este achado, uma vez que, o erro entre as medidas de área da luz em nosso estudo foi menor, em regiões com maior carga de placa. A influência do grau de calcificação coronária sobre as medidas de dimensões vasculares, em tomógrafos de 16 colunas de detectores, já havia sido avaliada em modelos experimentais (*ex vivo* e *in vitro*) (37, 44, 48), porém estudos mais recentes, com tomógrafos de 64 colunas de detectores, sugerem que este parâmetro poderia não ter tanta influência sobre as medidas de dimensões vasculares quanto previamente observado em tomógrafos de 16 colunas de detectores(38).

Foi também interesse deste estudo avaliar a influência de parâmetros relacionados à qualidade da imagem radiológica sobre a caracterização da placa aterosclerótica à tomografia. Para este fim, restringimo-nos à análise de fatores relacionados ao grau de contrastação da luz arterial. Quanto maior a atenuação radiológica da luz, maior a intensidade do ruído do sinal e menor a relação sinal-ruído; maior foi a densidade radiológica média da placa aferida à tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores ( $p < 0,01$  para todas as associações). Deste modo, conforme previamente sugerido por muitos autores (41, 44, 48), defendemos a ideia de que não é possível definir valores absolutos de atenuação radiológica para os componentes da placa aterosclerótica; estes valores necessitam ser ajustados conforme a atenuação da luz arterial: quanto maior a atenuação da luz arterial, maior a densidade radiológica aferida da placa. Na prática, mesmo utilizando protocolo padrão para a infusão de contraste e níveis de atenuação semelhantes para deflagrar a aquisição das imagens tomográficas, observamos ampla variação da atenuação radiológica na luz da aorta ascendente (de 399 a 784 HU) entre os pacientes de nosso estudo, o que pode ser explicado por diferenças entre os débitos cardíacos dos pacientes, por diferenças no índice de massa corporal, por diferenças nos ajustes automáticos da amperagem, dentre outros fatores.

### **Limitações do estudo**

Este é um dos estudos pioneiros em comparar duas tecnologias relativamente novas, o ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual e o tomógrafo com 64 colunas de detectores, para a análise da placa aterosclerótica. O ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual ainda é um método em processo de

validação, que se ressentia de algumas limitações, dentre as quais citamos: dificuldades de mensurar e avaliar a composição da placa em regiões situadas por trás de áreas densamente calcificadas; dificuldades de mensurar e avaliar a composição da placa em regiões com presença de trombo intracoronário e associação espúria entre os componentes núcleo necrótico e cálcio denso, possivelmente relacionada a artefatos gerados por sombra acústica. Por outro lado, a metodologia empregada para a análise de placas ateroscleróticas à tomografia computadorizada ainda não é consensual na literatura. Para a delimitação da luz arterial e dos limites do vaso, em nosso estudo, empregamos várias janelas radiológicas e aferimos a densidade radiológica da luz arterial, visando minimizar os artefatos de volume parcial. A demarcação do componente calcificado da placa se baseou na identificação de pontos de calcificação ao escore de cálcio regional. Utilizamos limiares variáveis para a definição dos componentes da placa aterosclerótica, conforme o grau de contrastação da luz arterial e a presença de pontos de calcificação. Muitos dos conceitos utilizados para análise da placa à tomografia neste estudo, embora amparados do ponto de vista físico e anatomopatológico, são passíveis de discussão. O método de pareamento das imagens de ultrassom intracoronário e de tomografia coronária, extremamente laborioso e essencial para que comparássemos as mesmas regiões anatômicas aos dois métodos de imagem, pode também ter representado uma fonte de erro em nosso estudo. Adicionalmente citamos, como mais uma limitação deste estudo, a casuística de 21 pacientes. Desta forma, a generalização dos achados deste estudo demandará que os mesmos sejam reproduzidos em uma população mais diversa e com maior número de indivíduos.



**Implicações práticas**

A despeito das limitações anteriormente referidas, nosso estudo sugere que a tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores guarda boa correlação com o ultrassom intracoronário para a aferição das dimensões vasculares e da placa aterosclerótica coronária. Além disto, a densidade radiológica global da placa aterosclerótica à tomografia variou, significativamente, conforme se modificava a composição da placa aterosclerótica ao ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual. Estes dois achados sugerem que a tomografia com 64 colunas de detectores possa ser empregada como método não-invasivo para quantificar e avaliar a composição da placa aterosclerótica na porção proximal da árvore coronária. O emprego da tomografia de coronária, para este fim, facilitará o desenvolvimento de estudos sobre a evolução da placa aterosclerótica, o que ajudará a compreender melhor a história natural da doença e o efeito de fármacos (por exemplo: estatinas) sobre a mesma.

A observação de que as medidas de dimensões vasculares e de densidade radiológica da placa à tomografia foram, até certo ponto, moduladas por características da qualidade da imagem radiológica passíveis de ajustes matemáticos, nos faz propor o desenvolvimento de protocolos de aquisição de imagens específicos, direcionados para a quantificação e a caracterização das placas ateroscleróticas.

**Conclusões**

---

---

- I) A tomografia coronária com tomógrafo de 64 colunas de detectores e o ultrassom intracoronário com técnica de histologia virtual apresentaram boa correlação quanto às medidas de áreas seccionais da luz e do vaso das artérias coronárias. As medidas de área seccional da parede arterial (placa aterosclerótica + média) e da carga percentual de placa apresentaram correlação moderada e tenderam a ser superestimadas à tomografia. A perda de acurácia nos dois últimos parâmetros pode espelhar o fato das mesmas serem medidas derivadas, sujeitas a maior erro de mensuração.
- II) A densidade radiológica média da placa aterosclerótica à tomografia se correlacionou diretamente com a composição da placa à histologia virtual, apesar de ambas as técnicas terem apresentado correlações somente modestas entre os componentes individuais da placa aterosclerótica.
- III) O grau de contrastação da luz arterial e a densidade radiológica da placa aterosclerótica influenciaram significativamente as medidas das dimensões vasculares realizadas pelo tomógrafo com 64 colunas de detectores.

**Anexos**

---

---

**Produção acadêmica relacionada ao desenvolvimento desta tese de doutorado****Trabalhos apresentados em congressos e publicados em periódicos ou anais**

1 – Campos CAHM, Lemos PA, **Falcão JLAA**, Shiozaki A, Sara L, Rochitte CE, Ribeiro EE, Santos TG, Spadaro AG, Soares PR, Perin MA, Martinez EE. A angiotomografia coronária multislice de 64 detectores pode auxiliar na estratégia de intervenção percutânea com stent. Arq Bras Cardiol 2007; 89(3 Supl.1): p5. Apresentado como tema livre oral número 18, no 62º Congresso Brasileiro de Cardiologia; 2007; São Paulo, Brasil. Este tema livre concorreu entre os 5 melhores temas livre, na categoria cardiologia intervencionista “Siguemituzo Arie” do 62º Congresso Brasileiro de Cardiologia.

2 – **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.

3 – **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.

4 – Sales FJR, **Falcão JLAA**, Lemos PA, Furuie SS, Cabral RMG, Silva RC. Post-Processing Analysis of Virtual Histology Images – A New Tool for Intra-Plaque Component Assessment. In: IV Latin American Congress on Biomedical Engineering. CLAIB 2007; 2007:p.75. IFMBE Proceedings. Berlin : International Federation form Medical and Biological Engineering / Springer-Verlag, 2007; 18:p. 377-380. Apresentado como tema livre número 242, no IV Latin American Congress on Biomedical Engineering; 2007; Isla de Margarita, Venezuela.

5 – Campos CAHM, Lemos PA, **Falcão JLAA**, Shiozaki A, Santos TG, Silva LS, Rochitte CE, Spadaro AG, Ribeiro EE, Martinez EE. A angiotomografia coronária multislice de 64 detectores pode auxiliar na estratégia de intervenção percutânea com stent. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, 2007;17 (2 Supl B) p. 71. Apresentado como tema livre oral número 190 no XXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2007; São Paulo, Brasil.

6 – **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.

7 – **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.

8 – **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 necro-lipídico 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.

9 – 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.

10 – Matsumoto MS, Lemos PA, Yoneyama T, Furuie SS. Cardiac Phase Detection in Intravascular Ultrasound Images. Proc of SPIE 2008; 6920; 6920 0D:p15. Apresentado no Medical Imaging 2008 - Ultrasonic imaging and signal processing; 2008, San Diego, Estados Unidos da América.

11 – 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 35<sup>th</sup> Computers in Cardiology Conference; 2008; Bolonha, Itália.

12 – 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.

13 – **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.

14 – **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 Cardiol 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” do XXIX Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.

15 – **Falcão JLAA**, Lemos PA, Rochitte CE, Shiozaki A, Coelho-Filho OR, Kajita LJ, Gama MN, Horta PE, Esteves-Filho A, Perin MA. Quanto maior a carga de placa no tronco da coronária esquerda à angiotomografia de coronária, maior o percentual de conteúdo necro-lipídico à histologia virtual. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, 2008;18 (2 Supl B) p55. Apresentado como tema livre oral número 126 do XXIX Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2008; São Paulo, Brasil.

16 – **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.

17 – **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 Suppl.1): p50. Apresentado como tema livre mural número 194, no 63º Congresso Brasileiro de Cardiologia; 2008; Curitiba, Brasil.

18 – **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.

19 – **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.

20 – 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.

21 - 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 36<sup>th</sup> Computers in Cardiology Conference; 2009; Park City, Estados Unidos da América.

#### **Artigos enviados para publicação**

1 – Sales FJR, Falcão BAA, **Falcão JLAA**, 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. Submetido ao Eurointervention.

2 – **Falcão JAA**, Lemos PA, Falcão BA, Ribeiro EE, Perin MA, Horta PE, Spadaro AG, Soares PR, Zalc S, Campos CAH, Ambrose JA, Martinez EE. Impact of Plaque Composition Assessed by Intravascular Ultrasound Radiofrequency Analysis on Final Luminal Results After Coronary Stenting. Submetido ao Arq. Bras. Cardiol.

3 – **Falcão JLAA**, Gurudevan SV, Shiozaki AA, Coelho-Filho OR, Falcão BA, Martinez EE, Spadaro AG, Ribeiro EE, Kalil Filho R, Ramires JAF, Rochitte CE, Narula J, Lemos PA. Three-vessel whole-artery comparison of 64-multidetector computed tomography versus gray-scale and radiofrequency analysis intravascular ultrasound. Submetido ao J. Am Coll. Cardiol. Cardiovasc Imaging.

#### **Artigos publicados**

1 – **Falcão JLAA**, Gurudevan SV, Shiozaki A, Coelho-Filho OR, Falcão BAA, Sales FJR, Martinez-Filho EE, Ribeiro EE, Rochitte CE, Narula J, Lemos PA. Associação entre a densidade radiológica da placa à tomografia de coronárias com 64 colunas de detectores e a composição da placa ao ultrassom intravascular com técnica de histologia virtual: resultados de uma comparação pareada e prospectiva. Rev Bras Cardiol Invas 2009;17(3): 327-34. Esta publicação foi acompanhada de editorial específico sobre o artigo e foi capa da Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva (Volume 17, número 3, JUL/AGO/SET 2009).



---

**Estágios e cursos realizados pelo doutorando relacionados a execução deste projeto de pesquisa**

1 – Estágio no laboratório de hemodinâmica Dr. Mason Sones na Cleveland Clinic Educational Foundation (Cleveland, OH, EUA) para aprimoramento em ultrassonografia intracoronária sob a supervisão do Dr. Stephen Ellis, chefe do serviço de hemodinâmica da Cleveland Clinics, em fevereiro de 2007.

2 – Curso teórico-prático em tomografia cardiovascular “Cardiovascular CT Mini-fellowship: CT training and certification” realizado na Faculdade de Medicina da Universidade da Califórnia em Irvine (*Irvine, CA, EUA*) em julho de 2008. Obtenção após prova teórico-prática de nível II de aprimoramento no método (apto a laudar) conforme as diretrizes americanas de tomografia cardíaca (AHA/ACC).

## **Referências**

---

---

1. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371-5.
2. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(1):56-62.
3. Haft JJ, Haik BJ, Goldstein JE, Brodyn NE. Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. A common mechanism for coronary disease progression. *Chest* 1988;94(4):731-6.
4. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988;9(12):1317-23.
5. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78(5 Pt 1):1157-66.
6. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92(8):2333-42.
7. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR, Jr., Tajik AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(1):145-54.
8. Di Mario C, The SH, Madretsma S, van Suylen RJ, Wilson RA, Bom N, et al. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5(2):135-46.
9. Klingenberg-Regn K, Schaller S, Flohr T, Ohnesorge B, Kopp AF, Baum U. Subsecond multi-slice computed tomography: basics and applications. *Eur J Radiol* 1999;31(2):110-24.
10. Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenberg-Regn K, Becker C, Schopf UJ, et al. [The technical bases and uses of multi-slice CT]. *Radiologe* 1999;39(11):923-31.
11. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, Gorge G, Haude M, Baumgart D, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart* 1999;81(6):621-7.
12. 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(6):2570-7.
13. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(4):832-8.
14. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103(4):604-16.
15. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106(17):2200-6.

16. Rodriguez-Granillo GA, Bruining N, Mc Fadden E, Ligthart JM, Aoki J, Regar E, et al. Geometrical validation of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis (Virtual Histology) acquired with a 30 MHz Boston Scientific Corporation imaging catheter. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66(4):514-8.
17. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Aoki J, van Mieghem CA, Regar E, Bruining N, et al. In vivo variability in quantitative coronary ultrasound and tissue characterization measurements with mechanical and phased-array catheters. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22(1):47-53.
18. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(12):2405-12.
19. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827-32.
20. Kopp AF, Schroeder S, Baumbach A, Kuettnner A, Georg C, Ohnesorge B, et al. Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound. *Eur Radiol* 2001;11(9):1607-11.
21. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2002;106(16):2051-4.
22. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Stillman AE, Moliterno DJ, Halliburton SS, Kuzniak SA, et al. Non-invasive assessment of plaque morphology and remodeling in mildly stenotic coronary segments: comparison of 16-slice computed tomography and intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis* 2003;14(6):459-62.
23. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;109(1):14-7.
24. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1241-7.
25. Carrascosa PM, Capunay CM, Garcia-Merletti P, Carrascosa J, Garcia MF. Characterization of coronary atherosclerotic plaques by multidetector computed tomography. *Am J Cardiol* 2006;97(5):598-602.
26. Leber AW, Becker A, Knez A, von Ziegler F, Sirol M, Nikolaou K, et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3):672-7.
27. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):147-54.
28. Komatsu S, Hirayama A, Omori Y, Ueda Y, Mizote I, Fujisawa Y, et al. Detection of coronary plaque by computed tomography with a novel plaque analysis

- system, 'Plaque Map', and comparison with intravascular ultrasound and angiography. *Circ J* 2005;69(1):72-7.
29. Van Mieghem CAG, McFadden EP, de Feyter PJ, Bruining N, Schaar JA, Mollet NR, et al. Noninvasive Detection of Subclinical Coronary Atherosclerosis Coupled With Assessment of Changes in Plaque Characteristics Using Novel Invasive Imaging Modalities: The Integrated Biomarker and Imaging Study (IBIS). *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47(6):1134-1142.
30. Sarno G, Vanhoenacker P, Decramer I, Schuijf J, Gabjia P, Margolis P, et al. Characterisation of the "vulnerable" coronary plaque by multi-detector computed tomography: a correlative study with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis of plaque composition. *EuroIntervention* 2008;4(3):318-23.
31. Choi BJ, Kang DK, Tahk SJ, Choi SY, Yoon MH, Lim HS, et al. Comparison of 64-slice multidetector computed tomography with spectral analysis of intravascular ultrasound backscatter signals for characterizations of noncalcified coronary arterial plaques. *Am J Cardiol* 2008;102(8):988-93.
32. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, et al. Head-to-Head Comparison of Coronary Plaque Evaluation Between Multislice Computed Tomography and Intravascular Ultrasound Radiofrequency Data Analysis  
10.1016/j.jcin.2008.01.007. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;1(2):176-182.
33. Funada R, Oikawa Y, Yajima J, Kirigaya H, Nagashima K, Ogasawara K, et al. The potential of RF backscattered IVUS data and multidetector-row computed tomography images for tissue characterization of human coronary atherosclerotic plaques. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(5):471-8.
34. Brodoefel H, Burgstahler C, Heuschmid M, Reimann A, Khosa F, Kopp A, et al. Accuracy of dual-source CT in the characterization of non-calcified plaque: use of a colour-coded analysis compared with virtual histology intravascular ultrasound. *Br J Radiol* 2009.
35. Yoshimura N, Sabir A, Kubo T, Lin PJ, Clouse ME, Hatabu H. Correlation between image noise and body weight in coronary CTA with 16-row MDCT. *Acad Radiol* 2006;13(3):324-8.
36. Sun Z. Multislice CT angiography in aortic stent grafting: relationship between image noise and body mass index. *Eur J Radiol* 2007;61(3):534-40.
37. Cademartiri F, Mollet NR, Lemos PA, Saia F, Runza G, Midiri M, et al. Impact of coronary calcium score on diagnostic accuracy for the detection of significant coronary stenosis with multislice computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2005;95(10):1225-7.
38. Pundziute G, Schuijf JD, Bax JJ, van der Wall EE. Image assessment and post-processing with multislice CT angiography in highly calcified coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22(3-4):533-6.
39. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Lamb HJ, de Roos A, van der Wall EE, et al. Impact of coronary calcium score on diagnostic accuracy of multislice computed tomography coronary angiography for detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007;14(1):36-43.
40. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.

41. Sun J, Zhang Z, Lu B, Yu W, Yang Y, Zhou Y, et al. Identification and Quantification of Coronary Atherosclerotic Plaques: A Comparison of 64-MDCT and Intravascular Ultrasound  
10.2214/AJR.07.2763. *Am. J. Roentgenol.* 2008;190(3):748-754.
42. Kitagawa T, Yamamoto H, Ohhashi N, Okimoto T, Horiguchi J, Hirai N, et al. Comprehensive evaluation of noncalcified coronary plaque characteristics detected using 64-slice computed tomography in patients with proven or suspected coronary artery disease. *American Heart Journal* 2007;154(6):1191-1198.
43. Otsuka M, Bruining N, Van Pelt NC, Mollet NR, Ligthart JM, Vourvouri E, et al. Quantification of coronary plaque by 64-slice computed tomography: a comparison with quantitative intracoronary ultrasound. *Invest Radiol* 2008;43(5):314-21.
44. Cademartiri F, Runza G, Mollet NR, Luccichenti G, Belgrano M, Bartolotta TV, et al. Impact of intravascular enhancement, heart rate, and calcium score on diagnostic accuracy in multislice computed tomography coronary angiography. *Radiol Med* 2005;110(1-2):42-51.
45. Brodoefel H, Reimann A, Burgstahler C, Schumacher F, Herberts T, Tsiflikas I, et al. Noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography in an unselected patient collective: effect of heart rate, heart rate variability and coronary calcifications on image quality and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol* 2008;66(1):134-41.
46. Hur J, Kim YJ, Lee HJ, Nam JE, Choe KO, Seo JS, et al. Quantification and characterization of obstructive coronary plaques using 64-slice computed tomography: a comparison with intravascular ultrasound. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33(2):186-92.
47. Kim SW, Mintz GS, Hong YJ, Pakala R, Park KS, Pichard AD, et al. The virtual histology intravascular ultrasound appearance of newly placed drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2008;102(9):1182-6.
48. Cademartiri F, Mollet NR, Runza G, Bruining N, Hamers R, Somers P, et al. Influence of intracoronary attenuation on coronary plaque measurements using multislice computed tomography: observations in an ex vivo model of coronary computed tomography angiography. *Eur Radiol* 2005;15(7):1426-31.