JORGE AUGUSTO NUNES GUIMARÃES

**Comparação entre tomografia das artérias coronárias
e ultrassonografia intracoronária na avaliação de
pacientes submetidos a implante de suporte vascular
bioabsorvível polimérico radioluciente**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid

São Paulo
2014

JORGE AUGUSTO NUNES GUIMARÃES

**Comparação entre tomografia das artérias coronárias
e ultrassonografia intracoronária na avaliação de
pacientes submetidos a implante de suporte vascular
bioabsorvível polimérico radioluciente**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid

São Paulo
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Guimarães, Jorge Augusto Nunes

Comparação entre tomografia das artérias coronárias e ultrassonografia intracoronária na avaliação de pacientes submetidos a implante de suporte vascular bioabsorvível polimérico radioluciente / Jorge Augusto Nunes Guimarães.-- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid

Descritores: 1. Tomografia Computadorizada Helicoidal. 2.
Ultrassonografia Intravascular. 3. Stents (suporte vascular
bioabsorvível). 4. Aterosclerose Coronária.

USP/IDPC/Biblioteca/038 /14

Dedicatória

Aos meus pais, Augusto (in memoriam) e Luíza.

“A dedicação e o amor, incondicionais, que me deram ao longo da minha formação e da minha vida, tornam real mais um sonho. Vocês são referências eternas de valores morais, caráter e bondade. Espero que minha vida esteja à altura de suas virtudes.”.

Aos meus filhos, Mariana, Daniel e Bruno

“O orgulho que tenho de vocês só não é maior que meu amor de pai. Espero ser um bom exemplo para vocês.”.

Agradecimientos

Entre um desejo e sua realização, há um universo de incertezas.

Faço, aqui, um agradecimento especial às pessoas que

Atuaram de modo decisivo para que eu acreditasse

que seria possível realizar este trabalho.

Prof^a. Dr^a. Amanda Guerra Souza,

seu acolhimento, compreensão e incentivo

foram imprescindíveis e foi o começo de tudo.

Prof. Dr. Alexandre Abizaid;

minha admiração por sua trajetória de vida e imensa gratidão

por viabilizar este trabalho e me proporcionar a

experiência de trabalhar sob sua orientação.

Prof^a. Dr^a. Denise Steiner,

antes da “1ª hora”, seu apoio incondicional proporcionou

a logística que me permitiu enfrentar as dificuldades de cumprir,

integralmente, as obrigações do curso mesmo morando tão longe.

A você e ao João, gratidão e débito eternos.

Maria Ester,

companheira e “sócia” de um projeto comum.

Obrigado por ampliar meus horizontes e tornar a vida mais feliz.

*Voltar ao Dante Pazzanese, onde me qualifiquei profissionalmente
e de onde tenho lembranças tão felizes, foi extremamente gratificante.*

Registro, aqui, minha gratidão a todos que me fizeram sentir “em casa”.

Dr. Ribamar,

*sua disponibilidade e presteza e seu alto nível científica
foram inestimáveis. Foi um privilégio contar com seu suporte.*

Dr. Ibraim,

*amigo dos tempos de residência. Este trabalho me possibilitou ter a
vivência em uma área que não existia quando começamos.*

Eternamente grato pela oportunidade.

Dr. Ricardo Costa,

*sua gentileza, disponibilidade e nível profissional
facilitam qualquer trabalho.*

*Dr. Fausto Feres,
amigo antigo e incentivador desde sempre.*

Obrigado pelo entusiasmo e energia.

*Drs. Daniel Chamié, Rodolfo Staico, Dimytri Siqueira e Sérgio Braga,
novos e velhos amigos, é sempre um prazer conviver com pessoas
tão especiais. Grato pelo incentivo e apoio.*

*Drs. André Paixão e Thaís Buhatem,
pelo auxílio fundamental na coleta dos dados.*

Sucesso em seus novos desafios!

*Renata Viana e Patrícia Paiva,
competentes e facilitadoras. Pelo suporte inestimável,
gratidão profunda.*

*Roberta Souza,
pelo suporte nas análises estatísticas, disponibilidade para discussões e
esclarecimentos que facilitaram meu trabalho. Obrigado!*

*Janeide Santos e Valquíria Dias,
obrigado pelas orientações, suporte e paciência.*

*Anna Simene,
grato pela presteza e orientações na elaboração da ficha catalográfica.*

*Rita de Cássia Lopes,
pela imediata disponibilidade para ajudar a “fechar o trabalho”.*

*Carlos Gun, Rui Ramos, Auristela, Vivian, Cesar Esteves,
são amigos de sempre e querem me ver feliz. Obrigado pela força!*

Um agradecimento especial:

*Prof. Dr. Marco Perin,
membro da banca de qualificação.
Agradeço a análise crítica e sugestões.*

*Prof. Dr. Ricardo Lima (Procape/UPE),
amigo e incentivador, obrigado pelo suporte incondicional
e pela compreensão.*

*Prof. José Natal Figueiroa (IMIP/PE),
mais uma vez, grato pelas opiniões pontuais
que iluminaram o final do caminho.*

***“Não há comparação entre o que se perde por
fracassar e o que se perde por não tentar.”***

Francis Bacon (1561-1626), filósofo inglês

***“Que a vida me ensine a ter serenidade,
para aceitar as coisas que não posso mudar,
coragem para mudar as que posso
e sabedoria para distinguir umas das outras.”***

adaptado de “Oração da Serenidade”,

Reinhold Niebuhr (1892-1971),

teólogo norte-americano

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Símbolos	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Gráficos	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Tomografia Computadorizada das Artérias Coronárias	08
1.2 Stents Bioabsorvíveis	14
1.3 Hipótese do Estudo	19
2 OBJETIVOS	20
2.1 Primários	21
2.2 Secundários	21
3 MÉTODOS	23
3.1 Casuística	24
3.1.1 Seleção de segmentos para análise	27
3.2 Tomografia das artérias coronárias	28
3.2.1 Análise quantitativa derivada da tomografia coronária	31
3.2.2 Estimativa do volume pela tomografia coronária	34
3.3 Ultrassonografia Intracoronária	35
3.3.1 Análise quantitativa derivada do ultrassom intracoronário	36
3.4 Cinecoronariografia	39
3.4.1 Angiografia coronária quantitativa	40
3.5 Eventos clínicos	42
3.6 Análise Estatística	43
4 RESULTADOS	46
4.1 Características clínicas	47
4.2 Características angiográficas e dados quantitativos durante o implante do suporte vascular bioabsorvível	49
4.3 Eventos clínicos e dados da angiografia coronária quantitativa após 6 meses de implante	50
4.4 Parâmetros medidos	51
4.4.1 Medidas no suporte vascular bioabsorvível	51
4.4.2 Medidas nas margens do suporte vascular bioabsorvível	55
4.4.3 Medidas de referência do vaso e percentuais de estenose	58
5 DISCUSSÃO	63
5.1 Considerações sobre os resultados	64
5.2 Análises quantitativas de suporte vascular bioabsorvível	68
5.3 Medidas quantitativas derivadas da angiotomografia coronária	70
5.4 Limitações do estudo	77
5.5 Implicações clínicas e considerações finais	78
6 CONCLUSÃO	81
7 ANEXOS	84
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

Lista de Abreviaturas

%EA	percentual de estenose de área
%ED	percentual de estenose de diâmetro
ACQ	angiografia coronária quantitativa
AML	área mínima do lúmen
ANGIO-TC	angiotomografia coronária
ARV	área de referência do vaso
ATCP	angioplastia transluminal coronária percutânea
CD-R	<i>'compact disc-record'</i>
CPK-MB	fração MB da creatinoquinase
CRM	cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	doença aterosclerótica coronária
DICOM	<i>'digital imaging and communications in medicine'</i>
DIST-AML	distância da borda proximal do SVB até o ponto da AML
DLM	diâmetro mínimo do lúmen
DP	desvio padrão
DRV	diâmetro de referência do vaso
EPM	erro padrão da média
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICP	intervenção coronária percutânea
IIQ	intervalo interquartil
LC	limite de concordância
CC	circunferência cervical
PDLLA	ácido poli-d-l-lático
PLLA	ácido poli-l-lático
PTL	perda tardia do lúmen
RV-DIST	referência distal do vaso
RV-PROX	referência proximal do vaso
SVB	suporte vascular bioabsorvível
SVB-DIST	segmento 5 mm depois da borda do SVB
SVB-PROX	segmento 5 mm antes da borda do SVB
TCO	tomografia de coerência ótica
USIC	ultrassom intracoronário

Lista de Símbolos

-	menos
%	porcentagem
$\leq$	menor ou igual a
+	mais
<	menor que
=	igual a
>	maior que
$\pm$	mais ou menos
$\geq$	maior ou igual a
μg	micrograma
μm	micrometro
atm	atmosfera
cm	centímetro
dl	decilitro
F	french
kg	quilograma
kV	quilovolt
mA	miliampere
mg	miligrama
mHz	milihertz
min	minutos
ml	mililitro
mm	milímetro
mm^2	milímetro quadrado
mm^3	milímetro cúbico
ms	milisegundo
s	segundo
UH	unidades Hounsfield

Lista de Figuras

Figura 1 -	SVB DESolve® -----	18
Figura 2 -	Segmentos para análise. Definições no texto-----	28
Figura 3 -	Tomografia da coronária direita. À esquerda, reconstrução tridimensional. Ao centro, localização das marcas delimitadoras do SVB e à direita, mensuração da DIST-AML (no exemplo: 7,8 mm) -----	31
Figura 4 -	Angiotomografia coronária. Medidas de áreas (linha superior) e diâmetros (linha inferior) dos lumens nos segmentos pré-definidos para análise -----	33
Figura 5 -	Angiotomografia coronária. Medida do volume do SVB-----	35
Figura 6 -	USIC e atribuição automática dos parâmetros quantitativos após delineamento das áreas. Imagem superior: corte transversal com visibilização das áreas do lúmen e do vaso no ponto da AML. À direita, quadro com medidas derivadas automaticamente. Imagem inferior: Representação longitudinal do vaso e delimitações das referências para medidas. Segmento SVB em verde com AML; margens (SVB-PROX. e SVB-DIST); DIST-AML e referências proximal e distal do lúmen do vaso (RV) -----	37
Figura 7 -	USIC: Medida do volume do lúmen no SVB-----	38
Figura 8 -	ACQ: diâmetros de referência e DLM -----	41
Figura 9 -	Fluxograma de inclusão dos pacientes -----	47
Figura 10 -	Exemplo de mensuração da AML pela ANGIO-TC em um mesmo paciente: SVB-PROX= 4 mm ² (A), SVB-DIST= 6 mm ² (B) e SVB= 3 mm ² (C). Na imagem do SVB, pode-se notar uma calcificação parietal que tem atenuação semelhante à do contraste-----	68
Figura 11 -	Dois exemplos de quantificação do volume do lúmen do SVB pela ANGIO-TC. À esquerda, reformatações longitudinais das coronárias com o SVB (identificados pelas marcas radiopacas). À direita, respectivas imagens tridimensionais após isolamento dos lumens do SVB e quantificação automática -----	75

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Estudos sobre acurácia da tomografia das artérias coronárias com 64 detectores na identificação de pacientes com lesões obstrutivas significativas comparadas à angiografia coronária (Valores em %) -----	10
Tabela 2 - Definição dos eventos clínicos -----	43
Tabela 3 - Características clínicas dos 21 pacientes no momento do implante do SVB -----	48

Tabela 4 - Características angiográficas e quantitativas, por ACQ, dos 21 pacientes antes do implante do SVB -----	49
Tabela 5 - Dados quantitativos finais dos implantes do SVB nos 21 pacientes por ACQ -----	50
Tabela 6 - Diferenças das médias, EPM e coeficientes de correlação com respectivos valores de 'p' das medidas de AML e DLM no SVB pela ANGIO-TC e peloUSIC -----	52
Tabela 7 - Diferenças das médias, EPM e coeficientes de correlação com respectivos valores de 'p' das medidas nas margens proximal e distal do SVB pela ANGIO-TC e peloUSIC -----	56
Tabela 8 - Diferenças das médias, EPM e coeficientes de correlação com respectivos valores de 'p' das medidas de ARV, DRV, %EA e %ED no SVB pela ANGIO-TC e peloUSIC -----	59

Lista de Gráficos

Gráfico 1 -	Em cima, gráficos de dispersão entre ANGIO-TC e USIC para AML (à esquerda) e DLM (à direita) no SVB. Embaixo, análises correspondentes de Bland-Altman. Estão demonstrados os vieses e LC de 95%-----	53
Gráfico 2 -	À esquerda, gráfico de dispersão e à direita, análise de Bland-Altman das medidas de volume do lúmen no SVB pela ANGIO-TC (TOMO) e pelo USIC -----	54
Gráfico 3 -	À esquerda, gráfico de dispersão das medidas de DIST-AML pela ANGIO-TC e pelo USIC. À direita, análise de Bland-Altman-----	55
Gráfico 4 -	Gráficos de dispersão (em cima) e análises de Bland-Altman (embaixo) entre ANGIO-TC e USIC para AML no SVB-PROX (esquerda) e no SVB-DIST (direita)-----	57
Gráfico 5 -	Gráficos de dispersão (metade superior) e análises de Bland-Altman (metade inferior) entre ANGIO-TC e USIC para DLM no SVB-PROX e no SVB-DIST -----	58
Gráfico 6 -	Gráficos de dispersão (metade superior) e análises de Bland-Altman (metade inferior) entre ANGIO-TC e USIC para ARV (esquerda) e DRV (direita) -----	60
Gráfico 7 -	Gráficos de dispersão (metade superior) e análises de Bland-Altman (metade inferior) entre ANGIO-TC e USIC para %EA e %ED no SVB-----	61
Gráfico 8 -	Representação gráfica das discrepâncias das medidas da ANGIO-TC e do USIC de AML e DLM no SVB, SVB-PROX e SVB-DIST, do volume do SVB, de DRV, ARV, %ED e %EA, de acordo com o erro percentual a partir das análises de Bland-Altman-----	62

RESUMO

Guimarães JAN. **Comparação entre tomografia das artérias coronárias e ultrassonografia intracoronária na avaliação de pacientes submetidos a implante de suporte vascular bioabsorvível polimérico radioluciente** [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2014. 105p.

INTRODUÇÃO: A tomografia das artérias coronárias (ANGIO-TC) tem o potencial de medir as dimensões dos vasos e pode ser opção, aos métodos invasivos, para análises quantitativas em intervenções coronárias com suportes vasculares bioabsorvíveis (SVB) poliméricos radiolucientes.

OBJETIVOS: Medidas quantitativas pela ANGIO-TC do lúmen de segmentos coronários de pacientes submetidos a implante de um SVB com eluição de novolimus (DESolve®) foram comparadas às do ultrassom intracoronário (USIC). Os objetivos primários foram a comparação da área mínima e do volume do lúmen do SVB. Outros objetivos incluíram medidas nas margens do dispositivo, de referências do vaso e dos percentuais de estenose do SVB. A precisão de identificação do local de menor dimensão foi estimada pela distância entre este e a borda proximal do SVB.

MÉTODO: Vinte e um pacientes submetidos a implante de um SVB DESolve e que foram reestudados após 6 meses com cinecoronariografia e USIC realizaram, também, ANGIO-TC. Sem conhecimento dos valores um do outro, um operador, em cada método, efetuou as medidas de volume, área e diâmetro mínimos do lúmen do SVB, de áreas e diâmetros mínimos do lúmen nas margens proximal e distal do SVB, de diâmetros e áreas de referência luminais e dos percentuais de estenose de diâmetros e áreas do SVB. Diferenças entre as médias foram significativas quando testes resultaram o valor de $p < 0,05$. Coeficientes de correlação foram calculados e a concordância foi analisada pelo método de Bland-Altman.

RESULTADOS: Os métodos não se mostraram correlacionados ao medirem área mínima do lúmen do SVB e a ANGIO-TC subestimou significativamente os valores em relação ao USIC (diferença de médias = $-1,27 \text{ mm}^2$; $p = 0,004$). As medidas do volume do lúmen do SVB mostraram correlação ($r = 0,58$; $p = 0,006$) e foram equivalentes (diferença de mediana = $5,4 \text{ mm}^3$; $p = 0,14$). Em ambas, houve ampla variabilidade entre as medidas (variação percentual do erro de 128% para a área e de 119% para o volume). Os métodos mostraram correlações significativas para todas as demais variáveis. As médias das medidas de diâmetros, pela ANGIO-TC, não mostraram diferenças significativas em relação ao USIC. A ANGIO-TC subestimou significativamente as medidas da área mínima do lúmen no segmento distal ao SVB (diferença = $-1,09 \text{ mm}^2$; $p = 0,017$) e da área de referência dos vasos (diferença = $-1,34 \text{ mm}^2$; $p = 0,008$). Apesar do viés mínimo, os métodos mostraram ampla variação ao identificar o ponto de menor dimensão do SVB (erro percentual = 186%). A ANGIO-TC, assim como o USIC, não identificou casos de reestenose. Os métodos mostraram melhor nível de concordância

ao medirem diâmetros e maiores discrepâncias ao estimarem percentuais de estenose.

CONCLUSÕES: Em segmentos coronários com SVB polimérico, a ANGIO-TC não obteve correlação e subestimou a área mínima do lúmen em relação ao USIC. Quantificações do volume do lúmen foram equivalentes e correlacionadas. Independentemente do nível de correlação, o padrão de concordância das medidas evidenciou um nível de acurácia insatisfatório para a ANGIO-TC substituir o USIC para quantificações de lumens em estudos com SVB radiolucientes, embora permaneça útil para análises visuais na prática clínica.

Descritores: tomografia computadorizada helicoidal. Ultrassonografia intravascular. Stents (suporte vascular bioabsorvível). Aterosclerose coronária.

SUMMARY

Guimarães JAN. **Comparison between computed tomography coronary angiography and intravascular ultrasound in measuring coronary segments of patients treated with a radiolucent bioresorbable vascular scaffold** [thesis]. São Paulo: "Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Affiliated to Universidade de São Paulo"; 2014. 105p.

Computed tomography coronary angiography (CTA) is able to quantify vessel dimensions and might potentially be an alternative to substitute invasive methods for quantitative analysis in percutaneous coronary interventions with bioresorbable vascular scaffolds (BVS). This study compared quantitative measurements derived from CTA images to intravascular ultrasound (IVUS) in coronary segments implanted with radiolucent DESolve™ novolimus-eluting BVS. Primary objectives were comparisons of BVS minimal luminal area and luminal volume in BVS. Secondary objectives included comparisons of minimal luminal areas and diameters in proximal and distal segments to the BVS, luminal vessel reference areas and diameters and BVS percent area and diameter stenosis. Precision of identifying BVS luminal minimal area were assessed by measuring distance from this point to proximal BVS border. Twenty-one patients underwent both CTA and IVUS, six months after BVS deployment. Each method was performed by an experienced operator, blinded to other's quantifications. Correlation coefficients were calculated and mean differences with 95% limits of agreement were assessed by Bland-Altman analysis. A p-value less than 0.05 were considered statistically significant. CTA did not show correlation to IVUS and significantly underestimated minimal luminal area in BVS (mean differences= -1.27 mm²; p= 0.004). Quantitative measurements of luminal volume in BVS were equivalent (median difference= 5.4 mm³; p= 0.14) and showed modest correlation (r= 0.58; p= 0.006). Both variables showed wide limits of agreement (percent error= 128% in minimal luminal area and 119% in luminal volume). Correlations were significant in all other variables. Both methods did not show significant differences quantifying all-segment diameters, and percent area and diameter stenosis. CTA significantly underestimated measurements of minimal luminal area in distal segment after BVS (mean difference= -1,09 mm²; p= 0,017) and luminal reference area (mean difference= -1,34 mm²; p= 0,008). CTA and IVUS showed nonsignificant bias to identify BVS luminal minimal area, but very wide limits of agreement (percent error= 186%). Both methods agreed in showing no cases of binary restenosis. Regardless of correlations or mean differences, all measures showed high variability, characterized by wide limits of agreement. The least variations resulted from diameter quantifications, whereas estimated percent stenosis presented more disparities. These discrepancies between both methods showed that CTA analysis is still not fully developed to replace IVUS in the assessment of quantitative

measurements in vessels treated with BVS. It remains, however, clinically useful for visual qualitative analysis.

Descriptors: Computed tomography coronary angiography. Intravascular ultrasound. Bioresorbable vascular scaffold. Coronary artery disease

O advento da angioplastia transluminal coronária percutânea (ATCP) determinou uma mudança de paradigma na abordagem terapêutica da doença aterosclerótica coronária e influenciou, de maneira relevante, a relação entre pesquisa médica e decisão clínica.

A cinecoronariografia foi o método de referência, nos estudos clínicos iniciais, para avaliar os efeitos da angioplastia por balão e dos vários dispositivos que se sucederam a despeito de suas limitações. Sendo, basicamente, um “luminograma” planar de duas dimensões, a angiografia coronária determina o percentual de estreitamento dos segmentos com lesão em relação aos segmentos aparentemente normais.

Não obstante o reconhecimento das limitações quanto à reprodutibilidade e à acurácia de suas medidas mesmo quando obtidas por meio de quantificação digital¹, os efeitos da ATCP foram, por muito tempo, avaliados a partir de mensurações angiográficas de diâmetros luminais e de referência do vaso. Parâmetros como diâmetro do lúmen pré e pós-procedimento e no seguimento tardio, ganho agudo e perda tardia serviram para quantificar o sucesso das intervenções e a intensidade da reestenose. Embora limitados à dimensão do método, estes parâmetros serviram de base para as evidências científicas que validaram a superioridade das intervenções coronárias com stents^{2,3}.

O conhecimento crescente sobre os múltiplos mecanismos responsáveis pela reestenose evidenciou a necessidade de se obter dados mais acurados sobre a interação entre os diversos dispositivos de intervenção coronária e a parede arterial. O surgimento da ultrassonografia intravascular revelou um método com confiabilidade e acurácia mais adequadas para o diagnóstico e a avaliação do tratamento da doença aterosclerótica coronária⁴⁻⁷.

A contribuição do ultrassom intracoronário (USIC) se baseia na possibilidade de visibilizar diretamente a parede arterial na perspectiva tomográfica. Imagens em corte transversal permitem a avaliação da luz e dos elementos da parede do vaso com medidas acuradas das áreas e diâmetros da parede e da luz do vaso assim como da espessura da placa⁶. Com uma resolução espacial em torno de 150 μm , é possível analisar componentes da placa aterosclerótica e do seu relevo e observar o fenômeno do remodelamento arterial⁸.

Estudos que aplicaram o ultrassom em segmentos de necrópsia de artérias periféricas⁹ e de coronárias⁴, identificaram padrões de imagens ultrassonográficas da parede arterial e demonstraram alta correlação das medidas de área seccional transversa do vaso e do lúmen.

Altas correlações das medidas de diâmetro e área também foram demonstradas '*in vivo*' entre o USIC e a angiografia digital por subtração em análises da aorta e de artérias periféricas¹⁰ com a vantagem, atribuída ao ultrassom, de possibilitar a visibilização de placas mínimas. Nissen et al⁶ também demonstraram alta correlação do USIC com a angiografia coronária,

ao compararem medidas de diâmetros do lúmen de segmentos normais ($r= 0,92$) e de segmentos com doença aterosclerótica com distribuição concêntrica ($r= 0,93$). Contudo, a correlação foi apenas moderada quando estimaram o percentual de estenose do diâmetro do lúmen na presença de placas excêntricas o que revela a vantagem da imagem tomográfica produzida pelo ultrassom.

As limitações da angiografia coronária em avaliar, de modo acurado, dimensões e extensão da doença aterosclerótica coronária estão bem evidenciadas. Porter et al¹¹ avaliando segmentos coronários considerados sem aterosclerose relevante pela angiografia coronária, demonstraram que a quantificação dos diâmetros mínimos dos lumens coronários são subestimados pela angiografia em relação ao USIC. Apesar disso, encontraram uma correlação significativa e moderada ($r= 0,59$) para esta medida entre os dois métodos. Estudando a variabilidade interobservador ao medir o percentual de estenose de área, registraram uma ótima correlação ($r= 0,98$) para o ultrassom que resultou medidas numericamente iguais nas duas mensurações, enquanto os valores diferiram, de modo significativo, para as observações da angiografia.

Mintz et al⁷ avaliaram, com USIC, segmentos de referência considerados normais por angiografia coronária e identificaram aterosclerose em cerca de 93% deles. Os autores já defendiam, então, a adoção do USIC como método ideal para avaliar condutas de tratamento e prevenção da aterosclerose coronária.

Por meio do USIC, foi possível estudar '*in vivo*' os mecanismos de ação e de reestenose das angioplastias com ou sem stents¹²⁻¹⁴. O parâmetro histopatológico relacionado ao fenômeno da reestenose em stents, a hiperplasia neointimal, pôde ser medido de modo mais acurado pelo USIC após sua validação com dados de histomorfometria¹⁵. O estudo demonstrou ótima correlação ao medir volume da hiperplasia neointimal ($r= 0,96$), embora as medidas do ultrassom tenham sido discretamente maiores. Os resultados, todavia, permitiram estabelecer a medida do volume de hiperplasia neointimal pelo USIC como o melhor parâmetro para avaliar quantitativamente reestenose de stents. Como a obtenção deste parâmetro deriva do cálculo da diferença entre as medidas do volume do vaso e do lúmen, fica evidente a necessidade de medi-los do modo mais acurado possível.

Análises volumétricas permitem uma observação mais acurada dos efeitos da intervenção, da distribuição de placa e do remodelamento vascular nos seguimentos tardios¹⁶. Estudos de reprodutibilidade e de variabilidade inter e intraobservador de medidas de área e de volume do lúmen arterial, do vaso e de stents confirmaram excelentes níveis de correlação e concordância^{17,18}. As medidas obtidas pelo USIC estão padronizadas e servem de referência tanto na aplicação clínica do método quanto no estabelecimento de parâmetros científicos para avaliar os efeitos das intervenções coronárias percutâneas¹⁹.

A era dos stents farmacológicos provocou uma mudança significativa na estratégia de tratamento e no perfil da pesquisa científica da

aterosclerose coronária. Estes dispositivos inibem significativamente a intensidade da hiperplasia neointimal e, conseqüentemente, se mostraram superiores aos stents convencionais na redução de eventos clínicos relacionados à reestenose²⁰. As novas gerações de stents farmacológicos também vêm mostrando resultados superiores aos stents convencionais e, no mínimo, equivalentes aos stents farmacológicos de 1ª geração²¹⁻²⁵.

O entusiasmo derivado destes resultados transformou a prática das intervenções coronárias com a ampla adoção dos stents farmacológicos em substituição aos stents convencionais. Paralelamente, uma grande controvérsia sobre a relação entre stents farmacológicos e risco de trombose tardia questionou a estratégia de uso indiscriminado destes stents²⁶. A revisão conjunta dos estudos randomizados rejeitou a associação da primeira geração destes stents com eventos clínicos vinculados a um maior risco de trombose tardia (até um ano)^{27,28}. Contudo, a observação de casos de trombose após um ano de implante demonstrou a necessidade de estudos mais dirigidos para a identificação de potenciais fatores trombogênicos vinculados à interação destes stents com a parede vascular e ao processo de reendotelização.

A resolução espacial do USIC limita uma análise mais detalhada destes processos e, nesse contexto, há um interesse crescente no potencial de aplicação de outro método de imagem intravascular, a tomografia por coerência ótica (TCO). Utilizando a luz na faixa de comprimento próxima à infravermelha e com princípios semelhantes à ultrassonografia, é um método com resolução espacial superior à desta, formando imagens intracoronárias

de alta qualidade de estruturas de até 10-15 μm de espessura²⁹. Por discriminar estruturas mais delgadas que a capa fibrótica de ateroma susceptível a ruptura ($<65 \mu\text{m}$), o método se mostra bastante útil no estudo das características vulneráveis de placas ateroscleróticas^{30,31}. Do mesmo modo, tais características a tornam um método atraente para monitorar reparação vascular e reendotelização de stents farmacológicos^{32,33}.

Sua utilização em maior escala na prática médica e na pesquisa clínica vem sendo limitada por seu alto custo e falta de padronização de suas análises. Buscando solucionar esta última questão, um grupo de trabalho denominado "*International Working Group for Intravascular OCT Standardization and Validation*" publicou um relatório que visa uniformizar os parâmetros de referência do método e definir padrões de medidas similares às do ultrassom³⁴. Não obstante, os autores ressaltam que, em relação à quantificação de stents, mais dados são necessários para se obter um melhor consenso metodológico e validar sua interpretação.

Independentemente da avaliação que se faça quanto a eventuais vantagens dos métodos descritos, eles compartilham o ônus de serem invasivos. Os riscos inerentes a esta condição, embora muito baixos, são o principal argumento para limitar a obtenção de dados quantitativos seriados de pacientes com stents no mundo real. O desenvolvimento de um método não invasivo com acurácia e reprodutibilidade comparáveis a estes invasivos, teria relevante aplicabilidade clínica e grande utilidade em estudos longitudinais para avaliação de intervenções coronárias transluminais.

1.1 Tomografia computadorizada das artérias coronárias

A tomografia computadorizada passou a ser amplamente aplicada na área cardiovascular a partir do desenvolvimento de sistemas helicoidais com múltiplos detectores, no qual o tubo gerador de raios X gira, em uma estrutura mecânica circular, ao redor da região de interesse do corpo do paciente. Fileiras múltiplas de detectores, localizadas no lado oposto da estrutura, recebem a radiação emitida e geram centenas de imagens por segundo. Por serem tortuosas e pouco calibrosas além de se movimentarem constantemente conforme o ciclo cardíaco, a aquisição não invasiva de imagens das artérias coronárias, com qualidade satisfatória para análise, depende de altas resoluções espacial e temporal. Vários recursos técnicos são utilizados para otimizar a definição das imagens como reconstrução planar, colimações mais finas dos detectores e obtenção de imagens acopladas ao eletrocardiograma³⁵. À medida que os sistemas agregaram um maior número de detectores, mais especificamente a partir de 16 detectores, a maior velocidade de varredura associada à possibilidade de cortes submilimétricos possibilitaram a formação de imagens com um nível de qualidade suficiente para que o método pudesse ser aplicado na prática clínica³⁶⁻³⁸.

O surgimento de tomógrafos com 64 detectores proporcionou um grande incremento na qualidade de aquisição de imagens. Estes sistemas alcançam resolução espacial isotrópica de 0,5 mm e resolução temporal de

83-200 ms, conseguindo completar a aquisição total do volume de imagens em 5 a 8 s³⁹.

Tomógrafos helicoidais com 64 detectores se tornaram padrão de referência para o estudo das artérias coronárias conforme se pode observar nas recomendações contidas em diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁴⁰ e de diversas sociedades científicas norte-americanas e europeias⁴¹⁻⁴³.

Na tabela 1, estão resumidos os resultados de alguns estudos que avaliaram a acurácia do método com a angiografia coronária convencional na identificação de pacientes com lesões obstrutivas significativas⁴⁴⁻⁴⁹. Estes estudos têm distinções relevantes entre si que restringem a comparação de seus resultados, desde diferenças na prevalência da doença até no modo de seleção de imagens para a avaliação. Não obstante, há consenso de que a especificidade e a acurácia do método são comprometidas por imagens de baixa qualidade cujas principais causas são a presença de calcificações e de artefatos de movimento por arritmias cardíacas, frequência cardíaca elevada ou impossibilidade de apneia por tempo adequado.

Tabela 1. Estudos sobre acurácia da tomografia das artérias coronárias com 64 detectores na identificação de pacientes com lesões obstrutivas significativas comparadas à angiografia coronária (Valores em %).

Estudo	N	S	E	VPP	VPN	Acur	Prev
Raff et al ^{44*}	70	95	90	93	93	93	54
Ropers et al ^{45*}	84	96	91	98	83	93	31
Ehara et al ^{46*}	69	98	86	98	86	97	88
Budoff et al ^{47**}	230	95	83	64	99	96	25
Miller et al ^{48**}	291	85	90	91	83	93	56
Meijboom et al ^{49**}	360	99	64	86	97	88	68

N= número de pacientes; S= sensibilidade; E= especificidade; VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo; Acur= acurácia; Prev= prevalência da doença no estudo. Critérios para lesão significativa: * >50%; ** ≥50%

Em ampla revisão sistemática com análise conjunta de 42 estudos, Ollendorf et al⁵⁰ relataram uma acurácia de 97% da angiotomografia coronária (ANGIO-TC) com 64 detectores em identificar a presença ou não de pacientes com obstruções coronárias significativas. Enquanto descreviam uma sensibilidade de 98% com variação estreita entre os estudos, os autores ressaltavam uma variabilidade maior da especificidade, cujo resultado foi de 85% e atribuíam este fato à considerável heterogeneidade encontrada entre os estudos. Dentre as causas investigadas, foi encontrada uma associação com faixa etária mais avançada que têm maior prevalência de calcificações coronárias. De modo geral, considera-se que, com altos

valores preditivos negativos, a ANGIO-TC se mostra útil em apontar a ausência de lesões obstrutivas significativas em segmentos coronários de pacientes com baixo ou médio risco de doença aterosclerótica⁴³.

O desenvolvimento de sistemas com 128, 256 e 320 detectores, possibilitando a aquisição da imagem completa em um único ciclo cardíaco, tem minimizado a interferência de artefatos de movimento nas imagens. Estudos clínicos têm demonstrado a alta acurácia diagnóstica de aparelhos com 320 detectores associada a menor dose de radiação e à possibilidade de incluir pacientes com arritmias. Todavia, a presença de calcificações permanece interferindo na capacidade de análise do método^{51,52}.

Embora produzam imagens semelhantes das artérias coronárias, deve-se enfatizar que cinecoronariografia e ANGIO-TC são modalidades diferentes com especificidades que interferem na maneira de serem comparadas. Na prática, como um luminograma bidimensional, as medidas da angiografia invasiva convencional se limitam à quantificação de diâmetros e derivam percentuais de estenose a partir de imagens longitudinais do vaso. A obtenção de imagens tridimensionais das artérias coronárias pela tomografia e suas técnicas de reconstrução permitem uma visualização transversal do vaso e formação de imagens de sua parede. Com esta visão circunferencial, o método tem o potencial de quantificar, também, áreas e volumes do lúmen, do vaso e, conseqüentemente, da placa. Tais parâmetros, que ampliam as possibilidades do método para além do uso clínico, têm o USIC como referência para serem validados.

Leber et al⁵³ compararam a quantificação de lesões em imagens produzidas por um tomógrafo com 64 detectores com medidas derivadas da ACQ e do USIC. Dos 59 pacientes incluídos no estudo, 55 tiveram imagens consideradas adequadas para análise comparativa com a angiografia e, destes, 18 realizaram o estudo com ultrassom. As reconstruções das imagens tomográficas foram manipuladas para se assemelharem às do USIC e possibilitarem a discriminação do lúmen e da placa do vaso. Medidas de área destas estruturas foram obtidas e comparadas entre os métodos. Assim, foi possível comparar medidas de estenose de diâmetro com a ACQ e estenose de área com o USIC. Em ambas comparações, as correlações foram moderadas ($r = 0,54$ para grau de estenose do diâmetro e $r = 0,61$ para estenose da área). Contudo, as medidas de área do lúmen arterial alcançaram um bom nível de correlação com o USIC ($r = 0,81$). Os autores também assinalaram uma tendência da tomografia em subestimar as dimensões da área da placa e do percentual de obstrução.

Bruining et al⁵⁴ relataram que as medidas volumétricas do lúmen e do vaso derivadas de um sistema com 16 detectores, comparadas às do USIC, foram subestimadas sistematicamente, a despeito de utilizarem um sistema de detecção semiautomática de bordas. A variabilidade entre as medidas pareadas foi muito ampla assim como as avaliações da concordância inter e intraobservador.

Em estudo comparando a ANGIO-TC com 64 detectores com o USIC na quantificação e caracterização de lesões coronárias, Hur et al⁵⁵ relataram que as medidas da área do lúmen do vaso, obtidas pelos dois métodos,

foram equivalentes e tinham uma boa correlação ($r= 0,712$). Os autores assinalaram, contudo, que a tomografia sistematicamente subestimou as medidas e o grau de obstrução de placas não calcificadas enquanto superestimou as de placas calcificadas.

Assim, nota-se que as medidas de dimensões do lúmen coronário pela ANGIO-TC com 64 detectores alcançam uma correlação satisfatória com os métodos invasivos. Outrossim, a correlação e a precisão das medidas de placas na parede do vaso e do grau de obstrução são menos satisfatórias, especialmente naquelas em que há calcificações.

Devido à radiopacidade inerente da estrutura metálica dos stents coronários convencionais, a formação de suas imagens pela ANGIO-TC sofre as mesmas limitações daquelas com excesso de calcificações. Os artefatos provocados por eles são de dois tipos: de borramento (*'blooming'*) por endurecimento de raios (*'hard beam artifacts'*) e de volume parcial (*'partial volume averaging'*) cujos efeitos são exacerbados pelo movimento cardíaco e interferem na avaliação do lúmen arterial onde estão presentes⁴³.

No estudo de Rixe et al⁵⁶, em que se avaliou a acurácia da ANGIO-TC com 64 detectores para diagnosticar reestenose intrastent comparando com a ACQ, 42% dos stents foram considerados não avaliáveis, limitação ainda maior nos stents com diâmetros menores que 3,0 mm (92% não avaliáveis). Cademartiri et al⁵⁷ relataram resultados melhores (apenas 7,3% de imagens não avaliáveis) e consistentes para todos os tamanhos. Ambos os estudos, contudo, demonstraram o potencial do método em afastar a presença de

reestenose intrastent significativa, representados por altos valores preditivos negativos.

A utilização de métodos quantitativos para incrementar a acurácia diagnóstica da reestenose intrastent mostrou resultados discrepantes. Hecht et al⁵⁸, em estudo que não excluiu nenhuma imagem considerada de baixa qualidade, relataram que o método quantitativo foi inferior ao critério qualitativo. Já Abdelkarim et al⁵⁹ encontraram bom nível de acurácia com stents $\geq 2,5$ mm. Contudo, 13,2% dos stents foram excluídos da análise por produzirem baixa qualidade de imagens.

Estudos clínicos de avaliação de stents coronários necessitam de medidas precisas e reprodutíveis dos stents, do segmento tratado e das dimensões do vaso no momento do implante e no seguimento de médio e longo prazo. A permanência de stents metálicos prejudica a acurácia destas medidas por meio da tomografia helicoidal com múltiplos detectores, limitando sua utilização como método confiável para análises quantitativas⁴³.

1.2 Stents Bioabsorvíveis

Os stents metálicos foram concebidos, inicialmente, para tratamento de complicações agudas ou de reestenoses nas angioplastias coronárias percutâneas com balão^{60,61}. A redução significativa na incidência da reestenose quando comparada à de intervenções apenas com balão, é a principal justificativa para terem se tornado o padrão das intervenções coronárias percutâneas⁶². Esta vantagem deriva da capacidade dos stents

de obterem uma maior área pós-dilatação (ganho agudo)⁶³ além de impedirem a retração crônica do vaso, processo presente tardiamente nas angioplastias com balão^{13,14}.

É a força radial do arcabouço metálico do stent que produz estes efeitos. Por outro lado, a permanência desta estrutura na parede do vaso provoca uma maior intensidade de hiperplasia neointimal, substrato responsável pela existência de reestenose com stents¹⁴. Após o fim do período de reparação vascular, o suporte interno não é mais necessário. De fato, além de não produzir benefícios, sua permanência potencializa riscos de ocorrência de processos trombóticos. Independentemente de quais fatores interfiram para um maior risco de trombose de stents, é certo que estejam vinculados à permanência da estrutura metálica no vaso^{64,65}.

A possibilidade de se desenvolver um tipo de stent que desaparecesse após exercer sua função primária de suporte e retenção da parede arterial se viabilizou com a utilização de materiais com a propriedade de serem completamente absorvidos algum tempo após seu implante. A absorção destes dispositivos proporcionaria, em tese, as vantagens de reduzir o potencial trombótico tardio, restaurar precocemente as funções vasomotoras endoteliais, liberar eventuais ramos laterais enjaulados, facilitar futuras intervenções cirúrgicas no vaso e permitir a análise quantitativa não invasiva de seus segmentos⁶⁶.

O primeiro stent bioabsorvível implantado em humanos, o stent de Igaki-Tamai, demonstrou a viabilidade e a segurança de seu componente, o ácido poli-l-láctico (PLLA), em aplicações intravasculares com bons

resultados a médio e longo prazo^{67,68}. O PLLA é um poliéster termoplástico cuja degradação forma ácido lático que é metabolizado em dióxido carbônico e água. Por ser um material totalmente radioluciente, o stent possuía duas marcas de ouro em suas extremidades para que se pudesse delimitá-lo durante o implante. Embora seus resultados, em relação à taxa de reestenose, o colocasse no mesmo patamar dos stents metálicos convencionais, a constatação de seu potencial como suporte vascular estimulou o desenvolvimento de outros dispositivos compostos de PLLA agregando a capacidade de eluir drogas antiproliferativas.

O primeiro dispositivo de suporte vascular bioabsorvível (SVB) associado à eluição de droga antiproliferativa a ter bons resultados clínicos foi o então chamado BVS (Abbott Vascular International, Diegem, Bélgica). É constituído de PLLA e revestido por uma matriz composta por um copolímero, o ácido poli-d-l-láctico (PDLLA), e pelo medicamento antiproliferativo everolimus (Novartis, Basel, Suíça). Assim como nos stents farmacológicos metálicos atuais, a desintegração do revestimento controla a liberação do everolimus na parede arterial e sua eficácia já fora testada previamente⁶⁹. Assim como o stent Igaki-Tamai, por ser radioluciente, o BVS possui duas pequenas marcas metálicas em suas extremidades para delimitá-lo.

Conhecida como estudo ABSORB A, a experiência clínica inicial, com implante em 30 pacientes, mostrou-se efetiva e segura conforme os dados demonstrados por vários métodos de imagem após seis meses dos implantes⁷⁰. A completa absorção dos stents, com manutenção dos

resultados iniciais, foi confirmada após dois anos por meio de diversos métodos de imagem⁷¹ e a evolução clínica tem sido estável após três anos de seguimento⁷².

Após mudanças no processo de manufatura e alterações na sua configuração com o objetivo de melhorar sua força radial o, agora denominado, ABSORB (Abbott Vascular International, Diegem, Bélgica) foi implantado em 101 pacientes e vem demonstrando ótima evolução clínica tardia^{73,74}.

A ausência dos artefatos radiológicos nas imagens da ANGIO-TC, possibilitou avaliá-la como opção não invasiva para a análise quantitativa destes dispositivos.

Bruining et al⁷⁵ avaliaram o potencial de métodos tridimensionais de imagem para quantificação de segmentos implantados com o ABSORB BVS em um subgrupo de 16 pacientes do estudo ABSORB. Medidas de área, diâmetro e comprimento dos stents foram calculadas por métodos de reconstrução tridimensional derivados de angiografia coronária convencional, USIC e ANGIO-TC e comparadas com medidas estimadas pela ACQ bidimensional. Além de se mostrarem comparáveis, as modalidades tridimensionais consistentemente se aproximaram das estimativas nominais de referência dos stents enquanto a ACQ convencional resultou em valores menores em todos os parâmetros analisados. Os autores ressaltaram a possibilidade de se adotar um método não invasivo, a ANGIO-TC, para quantificação seriada dos lumens de stents biodegradáveis.

Um outro dispositivo de SVB eluidor de fármaco, o DESolve® (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, EUA), começou a ser avaliado clinicamente quanto à sua exequibilidade e segurança (Figura 1). Seguindo o mesmo conceito do ABSORB, com estrutura de PLLA e delimitado por duas marcas radiopacas (platina e irídio), ele é coberto por uma matriz composta pelo mesmo polímero e pelo o medicamento antiproliferativo novolimus, cuja ação é similar à do everolimus. Estima-se que sua matriz 'polímero-droga' seja completamente absorvida em 6 a 9 meses enquanto a estrutura levará de 12 a 24 meses.

FIGURA 1. SVB DESolve®.

No primeiro estudo em humanos, o “DESOLVE FIM”, 15 pacientes submetidos a implante de um stent DESolve tiveram boa evolução clínica e, de acordo com o USIC realizado em 11 deles, aspecto similar aos stents farmacológicos após seis meses⁷⁶.

Os resultados satisfatórios levaram ao planejamento e à execução do estudo DESOLVE NX, de caráter multicêntrico e internacional do qual faz parte o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (protocolo ELX-CL-1003) e que já finalizou a fase de inclusão de pacientes. Trata-se de um ensaio não randomizado, prospectivo, que incluiu 126 pacientes, dos quais 123 receberam um stent DESolve. O seu protocolo previa estudo angiográfico e com USIC de todos os pacientes com seis meses de seguimento, além de uma série de estudos de imagem e seguimento clínico até cinco anos. Resultados preliminares, com seis meses de seguimento, confirmam os bons resultados em relação à eficácia e segurança destes dispositivos⁷⁷.

1.3 Hipótese do Estudo

A hipótese deste estudo é de que a angiotomografia coronária teria o potencial de obter parâmetros quantitativos do lúmen de segmentos coronários tratados com um SVB radioluciente equivalentes aos do ultrassom intracoronário. Assim, ela poderia se tornar um método substituto, não invasivo, para avaliação clínica e estudos com análises seriadas.

Objetivos

Este estudo visa comparar medidas quantitativas derivadas de imagens obtidas pela tomografia das artérias coronárias com as obtidas pelo ultrassom intracoronário em segmentos coronários de pacientes submetidos a implante do suporte vascular bioabsorvível com eluição de novolimus – DESolve® (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, EUA).

2.1 Objetivos primários

- Comparar as medidas da área mínima do lúmen (AML) do segmento com o SVB.
- Comparar as medidas do volume do lúmen no segmento com o SVB.

2.2 Objetivos secundários

Comparar medidas realizadas pelos dois métodos das seguintes variáveis:

- Diâmetro mínimo do lúmen (DLM) do SVB.
- Distância entre a borda proximal do SVB e o ponto de sua AML.

- AML e DLM nos segmentos imediatamente antes e depois do SVB.
- Área e diâmetro de referência do vaso.
- Percentuais de estenose do diâmetro e da área do lúmen no ponto de menor dimensão do SVB.

Métodos

3.1 Casuística

O estudo clínico, multicêntrico e internacional, DESOLVE NX (protocolo ELX-CL-1003) foi planejado para avaliar a segurança e o desempenho do sistema de stent coronário bioabsorvível com eluição de novolimus Elixir DESolve® em pacientes com uma única lesão ‘*de novo*’ em artéria coronária nativa. Os dispositivos foram fornecidos pela Elixir Medical Corporation (Sunnyvale, CA, EUA), patrocinadora da pesquisa. Seu protocolo previa a inclusão, de modo consecutivo e não randomizado, de pelo menos 120 pacientes que apresentassem os seguintes critérios:

- Artéria coronária com diâmetro de referência do segmento com a lesão-alvo entre 2,75 mm e 3,0 mm, determinado por ACQ “*on line*”.
- Lesão com estenose visualmente estimada maior que 50% e menor que 100%.
- Comprimento visualmente estimado da lesão-alvo de até 10 mm ou até 14 mm, adequados para serem recobertos por um único stent de 14 mm ou 18 mm, respectivamente.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem as seguintes condições:

- Mulheres em idade fértil.
- Infarto agudo do miocárdio (IAM) estabelecido nas últimas 72 horas e evidências de isquemia persistente.
- Persistência de uma lesão não tratada de mais de 40% de estenose de diâmetro proximal ou distal ao local-alvo após a intervenção planejada.
- Lesões aorto-ostiais ou em tronco da coronária esquerda não protegido.
- Lesões a 5 mm da origem da artéria descendente anterior ou circunflexa e comprometendo ramo lateral com pelo menos 2 mm de diâmetro.
- Presença de um stent proximal à lesão-alvo ou a até 10 mm dela.
- Presença de trombo no vaso-alvo, calcificações moderadas a graves ou intensa tortuosidade (angulação $\geq 45^\circ$) à avaliação visual.
- Necessidade de uso prévio de aterectomia rotatória ou não pré-dilatação adequada da lesão.

Também foram excluídos pacientes com história de reações alérgicas a meios de contraste iodados e pacientes com evidências de disfunção renal.

A todos os pacientes foi prescrito o esquema antiplaquetário duplo de rotina para stents coronários e o acompanhamento clínico deverá se estender por cinco anos. Ao longo dos primeiros dois anos, estão previstos

estudos seriados de imagem, invasivos (cinecoronariografia, USIC e TCO) e não invasivos (ANGIO-TC) além de avaliação da motricidade do vaso.

No Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), entre os meses de abril e junho de 2012, 26 pacientes se submeteram ao implante coronário de um SVB DESolve. Conforme o protocolo do estudo DESOLVE NX, após seis meses de seguimento, todos os pacientes seriam reavaliados de modo invasivo por meio de cinecoronariografia e USIC. Todos os pacientes foram considerados elegíveis para este estudo.

Dentre os primeiros 24 pacientes consecutivamente reavaliados, um estava com peso acima do limite admitido para estudo tomográfico e outro não foi contatado dentro do período estipulado para intervalo máximo entre os métodos. Todos os demais 22 pacientes foram convidados e concordaram em realizar a tomografia das artérias coronárias por múltiplos detectores no IDPC, em um período máximo de 60 dias de diferença em relação ao estudo invasivo.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição em 16 de outubro de 2012 (protocolo nº 4007) e está em conformidade com a Declaração de Helsinki para pesquisas em humanos. Os pacientes foram amplamente esclarecidos sobre os objetivos do estudo e dos riscos a que estariam expostos. Todos estavam cientes de que, a qualquer momento, poderiam retirar seus consentimentos sem quaisquer penalidades ou prejuízos. Ao concordarem, cada um assinou termo de consentimento livre e esclarecido cujo texto obedeceu as recomendações da Resolução nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados dos exames foram registrados em banco de dados específico do estudo sob a responsabilidade do pesquisador. Todos os dados estão incorporados ao prontuário médico de cada paciente na Instituição.

As análises de cada método foram efetuadas por um único operador experiente de cada setor, de modo independente e sem conhecimento dos valores obtidos por outros métodos.

Os cateteres de USIC também foram fornecidos pelo patrocinador do estudo DESOLVE NX. Não houve qualquer custo para os pacientes.

3.1.1 Seleção de segmentos para análise

Os segmentos para a análise estão abaixo listados e são ilustrados na figura 2:

- Segmento-alvo (SVB): compreendido entre as extremidades do suporte vascular bioabsorvível.
- Margem proximal (SVB-PROX): extensão de 5 mm antes da borda proximal do SVB.
- Margem distal (SVB-DIST): extensão de 5 mm depois da borda distal do SVB.
- Referências do vaso proximal (RV-PROX) e distal (RV-DIST): 5 mm antes e 5 mm depois das respectivas bordas do SVB.

FIGURA 2. Segmentos para análise. Definições no texto.

Além destes, com o objetivo de estimar se os métodos estariam medindo a menor área do lúmen no mesmo local, foi registrada a distância entre a borda proximal do SVB e o local onde se determinou a área mínima do lúmen no segmento-alvo (DIST-AML).

3.2 Tomografia das artérias coronárias

Compreende a aquisição das imagens da fase arterial em equipamento de 64 detectores Aquilion 64[®] (Toshiba[®] Medical Systems Corporation, Otawara, Japão) após a injeção de contraste iodado por via endovenosa periférica.

Quinze minutos antes do exame, administrava-se nitrato por via sublingual e, sempre que a frequência cardíaca estivesse acima de 65 batimentos por minuto, betabloqueador adrenérgico por via endovenosa a menos que houvesse contraindicações para seu uso. Usava-se o metoprolol, em doses individuais de 5 mg com máximo de 15 mg, complementadas, se

necessário, por esmolol, 5 a 20 mg, até que se atingisse a frequência desejada. No caso de haver contraindicação ao uso de betabloqueadores adrenérgicos, as opções eram bloqueadores dos canais de cálcio ou ivabradina. O bloqueador dos canais do cálcio de preferência era o diltiazem, na dose de 20 mg diluídos em 200 ml de soro fisiológico e administrado em 20 minutos. A ivabradina era administrada por via oral, na dose de 5 a 7,5 mg.

A tomografia inicia-se com a identificação da silhueta do coração e dos grandes vasos. A determinação do momento ideal da opacificação das artérias coronárias é feita a partir de imagem localizadora que permite a visualização da aorta ascendente. Posicionava-se nela uma área de interesse na qual se registrava, em tempo real, a intensidade da atenuação radiológica do contraste utilizado. No momento em que esta atingia 120 unidades Hounsfield (UH), o processo de aquisição era deflagrado com a injeção de 0,8 a 1,2 ml de contraste iodado / kg de peso corpóreo, na velocidade de 5 ml/s por via endovenosa periférica. O meio de contraste utilizado foi não iônico, de baixa osmolaridade (Ultravist® – Iopromida 769 mg/dl, Bayer-Schering) injetado por meio de bomba injetora MEDRAD com duplo cabeçote de injeção. Após a administração do volume total de contraste, o segundo cabeçote injeta 40 ml de solução salina a 0,9% na velocidade de 4 ml/s.

A emissão de raios X foi limitada a 100 kV quando o peso corpóreo era inferior a 95 kg e a 120 kV com pesos maiores. A miliamperagem variou entre 400 e 650 mA e '*pitch*' era determinado em cada caso, antes do início

do imageamento, uma vez que ele era adaptado à frequência cardíaca de cada paciente. Este cálculo influenciava a velocidade de deslocamento da mesa de exames. A obtenção de imagens foi acoplada ao eletrocardiograma de modo retrospectivo, com emissão máxima de radiação durante a diástole (75 a 80% do ciclo cardíaco) e mínima durante a sístole. A velocidade de giro do conjunto tubo gerador / detectores (*'gantry'*) foi fixa em 400 ms, com espessura de corte de 0,5 mm e incrementos de 0,65 mm. Além dos cuidados habituais para reduzir a exposição do paciente à radiação, adquiriu-se a imagem de modo a valorizar a resolução de baixo contraste, já que a estrutura do stent é radiolúcida. Durante a obtenção da tomografia, os pacientes permaneciam em apneia inspiratória máxima.

Ao término da aquisição, o operador selecionava o melhor momento do ciclo cardíaco, considerando as imagens que apresentassem a menor quantidade de artefatos de movimento. Na fase selecionada, reconstruía-se, pelo menos, um volume de imagens com filtros que valorizavam o baixo contraste e outra com filtros que valorizassem o contraste normal, ao contrário do que se faz quando há stents metálicos em que sempre se reconstróem as imagens utilizando filtros de alto contraste. Em seguida as imagens eram transferidas para estação de trabalho com o programa 3,5 Vitrea 2 (Vital Images Inc, Plymouth, MN, EUA) onde foram realizadas todas as análises quantitativas.

3.2.1 Análise quantitativa derivada da tomografia coronária

Após constatar-se a patência do vaso com o processamento tridimensional das imagens, as duas marcas radiopacas que delimitam a posição do SVB eram identificadas visualmente. A partir de reconstruções longitudinais do vaso, identificava-se o ponto de menor diâmetro no SVB e, se media a distância dele até a marca radiopaca proximal (DIST-AML). O exemplo da Figura 3 ilustra esta etapa. Por estar a marca situada a 0,5 mm da borda do DESolve, este valor era subtraído para ajustar com a referência de medida do USIC.

FIGURA 3. Tomografia da coronária direita. À esquerda, reconstrução tridimensional. Ao centro, localização das marcas delimitadoras do SVB e à direita, mensuração da DIST-AML (no exemplo: 7,8 mm).

Na sequência, no ponto identificado como o de menor dimensão, o operador procedia a reconstrução da área de secção transversal e media a

área mínima do lúmen (AML) e o diâmetro mínimo do lúmen (DLM) no segmento-alvo (SVB). Da mesma forma se procedia, para medir a AML e o DLM, nos segmentos SVB-PROX e SVB-DIST.

O mesmo processo era realizado para se obter as áreas e os diâmetros de referência do vaso (RV), proximal e distal ao SVB conforme já descrito (Figura 2). Os diâmetros e as áreas de referência do lúmen do vaso (DRV e ARV) eram derivados das respectivas médias dos valores dos segmentos proximal e distal. Nos casos em que houvesse impossibilidade de identificar um dos segmentos, como doença extensa ou emergência de grande ramo lateral, era adotada apenas uma das medidas. Na Figura 4, apresentam-se exemplos destas medidas de área e diâmetro em cada segmento.

FIGURA 4. Angiotomografia coronária. Medidas de áreas (linha superior) e diâmetros (linha inferior) dos lumens nos segmentos pré-definidos para análise.

Conhecendo DLM e AML do SVB, DRV e ARV, eram calculados os percentuais de estenose do diâmetro (%ED) e da área (%EA) do lúmen do vaso no segmento-alvo, conforme as seguintes fórmulas:

$$\%ED = \frac{DRV - DLM}{DRV} \times 100$$

$$\%EA = \frac{ARV - AML}{ARV} \times 100$$

3.2.2 Estimativa do volume pela tomografia coronária

Inicialmente, identificava-se a localização do SVB na árvore arterial coronária nas reconstruções por renderização de volume. Em seguida, procedia-se ao corte manual da região de interesse, até que todo o tecido adjacente ao segmento com o dispositivo fosse retirado. A eficácia deste processo era controlada por meio da análise visual das imagens fontes. Ao se garantir que, na imagem, permanecia apenas a região do segmento com o SVB, o volume do local imageado era medido diretamente. O exemplo da Figura 5 ilustra esta etapa.

FIGURA 5. Angiotomografia coronária. Medida do volume do SVB.

3.3 Ultrassonografia Intracoronária

As imagens ultrassonográficas intracoronárias foram obtidas por meio do sistema de ultrassom intravascular *i-Lab*[®] (Boston Scientific, Natick, EUA), disponível comercialmente, que permite a aquisição simultânea de imagens digitalizadas em escalas de cinza. A imagem de ultrassom é gerada a partir de um cateter mecânico de ultrassom intracoronário *Atlantis*[®] SR Pro (Boston Scientific, Natick, EUA) que possui um cristal piezoelétrico em sua extremidade distal cuja movimentação circular, a uma velocidade de

1.800 ciclos/min, permite a obtenção das imagens intracoronárias em 360 graus. Seu diâmetro externo é de 3,2 french (F), tem frequência de 40 mHz e é introduzido no vaso por um sistema de troca rápida sobre uma corda-guia convencional, de 0,014 polegadas.

Após a administração de heparina na dose de 100 U/Kg de peso corpóreo por via endovenosa e de nitroglicerina, 200 µg por via intracoronária, o cateter era posicionado a cerca de 10 mm da borda distal do SVB e, com a utilização de dispositivo automático dedicado, era tracionado à velocidade constante de 0,5 mm/s até o óstio do vaso com registro contínuo da sequência total de imagens. Todos os registros foram gravados e arquivados para avaliação *“off line”* por um programa computadorizado específico (EchoPlaque® 3.0 – Indec Medical Systems, Santa Clara, CA, EUA).

3.3.1 Análise quantitativa derivada do ultrassom intracoronário

As bordas proximal e distal do SVB eram definidas no ponto em que havia hastes visíveis do dispositivo em pelo menos $\frac{3}{4}$ da circunferência do lúmen vascular.

Dentro destes limites, era identificado visualmente o ponto de maior constrição onde eram medidos o diâmetro mínimo do lúmen (DLM) e a área mínima do lúmen (ALM). A distância entre a borda proximal do SVB e o ponto da AML era medida (DIST-AML). O mesmo processo era realizado para medir DLM e AML dentro dos segmentos cinco milímetros antes da

borda proximal (SVB-PROX) e cinco milímetros depois da borda distal (SVB-DIST). Da mesma forma, nos segmentos com aspecto ultrassonográfico normal, cinco milímetros a montante e a jusante do SVB, eram determinados os diâmetros e as áreas de referência proximal e distal do lúmen do vaso. As médias de cada um destes parâmetros eram consideradas o diâmetro (DRV) e a área de referência (ARV) do vaso. A Figura 6 ilustra estes procedimentos.

FIGURA 6. USIC e atribuição automática dos parâmetros quantitativos após delimitação das áreas. Imagem superior: corte transversal com visualização das áreas do lúmen e do vaso no ponto da AML. À direita, quadro com medidas derivadas automaticamente. Imagem inferior: Representação longitudinal do vaso e delimitações das referências para medidas. Segmento SVB em verde com AML; margens (SVB-PROX. e SVB-DIST); DIST-AML e referências proximal e distal do lúmen do vaso (RV).

A obtenção do volume do lúmen no SVB era, automaticamente, efetuada a partir da mensuração da área a cada milímetro em toda a extensão do segmento, conforme o processo descrito acima (Figura 7).

FIGURA 7. USIC: Medida do volume do lúmen no SVB.

Assim como na angiotomografia coronária, os percentuais de estenose do diâmetro (%ED) e da área (%EA) do lúmen do vaso no segmento-alvo eram calculados pelas fórmulas abaixo:

$$\%ED = \frac{DRV - DLM}{DRV} \times 100$$

$$\%EA = \frac{ARV - AML}{ARV} \times 100$$

3.4 Cinecoronariografia

Foi realizada de acordo com a rotina do serviço, através de punção femoral pela técnica padrão de Judkins e precedida pela administração intracoronária de nitrato (200 µg). Foram incluídas duas a três projeções ortogonais para otimizar a visibilização do segmento-alvo, buscando observar toda a extensão do vaso, evitar encurtamentos e sobreposições de vasos.

A cineangiografia coronária foi realizada com 12 a 30 quadros/s, gravada em formato digital DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) e arquivada em mídia tipo CD-R (*Compact Disc-Record*) para a realização de análises após o procedimento (análise 'off line'). Exigiu-se a gravação de cerca de 4 a 5 cm da extremidade distal do cateter-guia preenchida por contraste para possibilitar a calibração do sistema de análise quantitativa.

3.4.1 Angiografia coronária quantitativa

A angiografia coronária quantitativa 'off line' foi realizada por meio de um programa de computador validado e disponível comercialmente, QXA[®], versão 7.2 (Medis, Leiden, Holanda).

Após calibração com o cateter-guia preenchido com contraste, o segmento-alvo com o SVB era identificado por meio das marcas radiopacas e selecionado, de preferência em diástole, para a análise quantitativa. Dois pontos eram assinalados como referências proximal e distal ao SVB em segmentos aparentemente normais. Automaticamente o programa procedia a detecção dos contornos luminares da região de interesse. O operador poderia, neste momento, interagir com o sistema para eventuais correções destes contornos.

As dimensões de referência do vaso, proximal e distal ao SVB, eram determinadas em segmentos com aspecto angiograficamente normal, cinco milímetros antes da marca radiopaca proximal e depois da marca radiopaca distal, para obtenção dos respectivos diâmetros. O DLM era obtido no ponto de menor diâmetro dentro do segmento-alvo (Figura 8).

FIGURA 8. ACQ: diâmetros de referência e DLM.

O diâmetro de referência do lúmen do vaso (DRV) era a média dos diâmetros de referência proximal e distal do SVB. O percentual de estenose do diâmetro (%ED) do lúmen no segmento-alvo era calculado pela fórmula:

$$\%ED = \frac{DRV - DLM}{DRV} \times 100$$

Era calculada a perda tardia do lúmen (PTL), expressa em milímetros e definida como a diferença entre o DLM imediatamente após o implante do SVB e o DLM obtido no reestudo.

A presença de reestenose angiográfica binária no segmento-alvo, definida como estenose $\geq 50\%$ do diâmetro do lúmen, era registrada.

3.5 Eventos clínicos

As definições dos eventos clínicos seguiram os critérios do “*Academic Research Consortium*” (ARC)⁷⁸ e estão resumidas na Tabela 2.

As ocorrências dos seguintes eventos eram registradas após seis meses de seguimento: infarto agudo do miocárdio (IAM) com onda Q (IAMcQ) em parede relacionada à artéria tratada; IAMcQ em parede não relacionada à artéria tratada; infarto agudo do miocárdio sem onda Q (IAMsQ); revascularização percutânea ou cirúrgica por isquemia causada por lesão no segmento tratado; revascularização percutânea ou cirúrgica por isquemia causada por lesão não relacionada ao segmento tratado; trombose definitiva, provável ou possível do stent.

Tabela 2. Definição dos eventos clínicos.

Evento	Definição
IAM	Manifestações clínicas sugestivas de isquemia miocárdica com surgimento de novas ondas Q patológicas em pelo menos duas derivações contíguas e/ou elevação 3x o valor máximo de troponina e/ou CPK-MB
Revascularização da lesão-alvo por isquemia	Necessidade de revascularização percutânea ou cirúrgica por retorno da lesão no segmento tratado com evidências objetivas de isquemia miocárdica
Revascularização por isquemia não relacionada ao vaso tratado	Necessidade de revascularização percutânea ou cirúrgica por surgimento de lesão não relacionada ao vaso tratado com evidências objetivas de isquemia miocárdica
Trombose definitiva	Evento coronário agudo acompanhado de comprovação angiográfica e/ou por necrópsia de trombose do vaso
Trombose provável	Ocorrência de morte sem causa conhecida no período de 30 dias após implante do stent ou, a qualquer momento, de IAM em região relacionada ao vaso tratado
Trombose possível	Morte súbita sem causa conhecida a qualquer momento após 30 dias do implante

IAM= infarto agudo do miocárdio; CPK-MB= fração MB da creatinoquinase.

3.6 Análise Estatística

O tamanho da amostra foi estimado a partir de resultados do estudo de Leber et al⁵³ que compararam quantificações de lesões coronárias obtidas por ANGIO-TC e USIC. As medidas de área do lúmen coronário mostraram uma forte correlação linear positiva entre os dois métodos (coeficiente de correlação, $r = 0,81$).

Utilizou-se a estatística de teste t para testar a hipótese de correlação positiva ($H_0: r \leq 0$ e $H_1: r > 0$) com nível de significância de 0,1%⁷⁹:

$$t_{n-2} = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Desenvolvida a fórmula, obteve-se um tamanho de amostra mínimo de 13 pacientes para avaliar a correlação entre as medidas das áreas dos lumens coronários pelos dois métodos.

As variáveis clínicas e dos procedimentos foram resumidas em frequências absoluta (n) e relativa (%), ou em estatísticas de média, desvio padrão (DP), mediana (Med), intervalo interquartil (IIQ) e valores mínimo e máximo. Estas estatísticas também serviram para descrever as medidas registradas por cada método. As diferenças das medidas entre dois métodos foram descritas por estatísticas de média, erro padrão da média (EPM) e mediana.

Gráficos de *'boxplot'* e histogramas foram construídos para observar as distribuições das medidas e de suas diferenças e os testes de Kolmogorov-Smirnov (K-S) e Shapiro-Wilk (S-W) foram aplicados para avaliá-las se obedeciam a uma distribuição normal. As diferenças das médias das medidas entre os métodos foram avaliadas pelo teste t de *Student* pareado⁷⁹ ou pelo teste não paramétrico de Wilcoxon⁸⁰, conforme a existência ou não da distribuição normal.

A correlação entre as medidas, para cada parâmetro determinado, foi estimada pelo método de Pearson, em caso de distribuição normal ou pelo de Spearman, se a distribuição normal era rejeitada⁷⁹. Os coeficientes de correlação (r) obtidos, sendo significativamente diferentes de zero,

permitiram classificar o nível de associação como fraca, se $r < 0,3$; moderada, se $0,3 \leq r < 0,7$; e forte, se $r \geq 0,7$.

A concordância entre as medidas foi avaliada pelo método de Bland-Altman^{81,82}, por meio de gráficos de dispersão entre a diferença das medidas dos dois métodos e a média destas, de cada paciente. Por desconhecermos o valor verdadeiro de uma medida obtida por dois métodos, a média serve como a sua melhor estimativa, enquanto a diferença entre elas revela o grau de discrepância (viés) entre os métodos. No gráfico, é possível atestar o quanto há de discrepância do valor zero (denota medidas idênticas) e do viés médio, observar valores estranhos ('*outliers*') e tendências e estimar limites de concordância (LC) de 95% do viés médio (erro). Diferenças relativas do viés e do erro, em valores percentuais foram estimadas. O viés relativo, em porcentagem, é definido como a relação entre o viés absoluto da diferença entre as médias de cada método e a média da medida do método de referência (USIC) multiplicado por cem. O erro percentual (variação percentual do erro) é a relação entre a diferença dos limites de concordância de 95% pela média do método de referência (USIC) multiplicado por cem⁸³.

O nível de significância dos testes foi de 5%, ou seja, diferenças e correlações foram consideradas significativas quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que 0,05. As análises foram obtidas por meio dos programas computadorizados: SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 19 e R, versão 3.0.

Resultados

4.1 Características clínicas

A Figura 9 mostra o fluxograma de inclusão dos pacientes. As imagens de todos os métodos foram consideradas adequadas para análise em 21 pacientes.

FIGURA 9. Fluxograma de inclusão dos pacientes.

As características clínicas dos 21 pacientes no momento do implante do SVB estão discriminadas na Tabela 3.

A idade variou entre 42 e 72 anos (med= 56 anos) com média de 54,3 anos (DP= 7,5) e pouco mais de 60% eram do sexo masculino. Dentre os principais fatores de risco para aterosclerose coronária, a maioria tinha hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, diabetes mellitus ocorreu em 29,5% dos casos e 71,4% eram ou foram tabagistas. Cerca de 62% haviam sofrido um IAM e três pacientes tinham passado por algum tratamento de revascularização miocárdica. A grande maioria dos pacientes se apresentava com manifestações clínicas de DAC crônica, caracterizadas por angina estável (57,1%) ou isquemia miocárdica silenciosa (28,6%).

Tabela 3. Características clínicas dos 21 pacientes no momento do implante do SVB.

Variáveis	N= 21
Idade, anos (média $\pm$ DP)	54,3 $\pm$ 7,5
Sexo masculino, n (%)	13 (61,9)
HAS, n (%)	15 (71,4)
Dislipidemia, n (%)	15 (71,4)
Diabetes melitus, n (%)	
• Tipo 1	4 (19,0)
• Tipo 2	2 (9,5)
Tabagismo, n (%)	
• Sim	5 (23,8)
• Ex-tabagista	10 (47,6)
História familiar de DAC, n(%)	2 (9,0)
IAM prévio, n(%)	11 (50,0)
CRM prévia, n(%)	1 (4,8)
ICP prévia, n(%)	2 (9,5)
Quadro clínico, n(%)	
• Isquemia miocárdica silenciosa	6 (28,6)
• Angina estável	12 (57,1)
• Angina instável	3 (14,3)

DAC= doença aterosclerótica coronária; IAM= infarto agudo do miocárdico; CRM= cirurgia de revascularização miocárdica; ICP= intervenção coronária percutânea.

4.2 Características angiográficas e dados quantitativos durante o implante do SVB

A Tabela 4 apresenta os dados angiográficos e quantitativos antes do implante do SVB. Quase a metade dos casos envolveu a artéria descendente anterior e em cinco foram registradas calcificações parietais. Nenhum vaso tinha tortuosidades excessivas. A média dos diâmetros de referência do lúmen dos vasos (DRV) foi 3,14 mm (DP= 0,33). Em média, as lesões tratadas tinham extensão de 10,9 mm (DP= 3,4) e grau de estenose de 72,3% (DP= 13,8).

Tabela 4. Características angiográficas e quantitativas, por ACQ, dos 21 pacientes antes do implante do SVB.

Variáveis	N= 21
Vaso tratado, n (%)	
• Descendente anterior	10 (47,6)
• Circunflexa	4 (19,1)
• Coronária direita	7 (33,3)
Calcificação discreta / moderada, n (%)	5 (23,8)
DRV (média ± DP)	3,14 ± 0,33
DLM (média ± DP)	0,88 ± 0,45
Extensão da lesão, mm (média ± DP)	10,9 ± 3,40
Percentual de estenose (média ± DP)	72,3 ± 13,8

DP= desvio padrão; DRV= diâmetro de referência do lúmen do vaso; DLM= diâmetro mínimo do lúmen.

Para o implante de stents bioabsorvíveis é recomendada a pré-dilatação efetiva da lesão. Assim, todas as lesões foram dilatadas previamente e a média dos diâmetros dos balões usados foi 2,9 mm

(DP= 0,3), quase igual à média do DRV. Os dispositivos DESolve foram disponibilizados com diâmetros de 3,0 – 3,25 – 3,5 mm e com extensão de 14 ou 18 mm. O tamanho mais usado foi o 3,0-18 mm (38,1% dos casos). A média de diâmetro dos stents foi 3,2 mm (DP= 0,2) e a de seu comprimento foi 16,9 mm (DP= 1,8).

A pós-dilatação intrastent foi realizada em todos os casos com uma média dos diâmetros dos balões de 3,27 mm (DP= 0,28) e com pressão média de 15,6 atm (DP= 1,2). Os dados quantitativos finais dos procedimentos, conforme a ACQ, estão sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5. Dados quantitativos finais dos implantes do SVB nos 21 pacientes por ACQ.

Variáveis	Pré	Final
Grau de lesão, % (média ± DP)	72,3 ± 13,8	13,2 ± 7,9
DLM, mm (média ± DP)	0,88 ± 0,45	2,74 ± 0,33
Ganho agudo, mm (média ± DP)	-	1,86 ± 0,48

DP= desvio padrão; mm= milímetros; DLM= diâmetro mínimo do lúmen.

4.3 Eventos clínicos e dados da ACQ após 6 meses de implante

Após seis meses de implante, houve apenas um registro de evento cardíaco adverso, caracterizado como IAM sem onda Q, sem anormalidades percebidas na cinecoronariografia de controle. Não houve IAM relacionado com o vaso tratado nem casos de reestenose ou necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica. Nenhum caso de trombose do SVB foi registrado.

A avaliação do DLM no SVB dos 21 pacientes, pela ACQ, revelou uma PTL média de 0,25 mm (DP= 0,32) com mediana de 0,13 mm (IIQ: 0,06–0,26). O %ED médio foi 19,0% (DP= (22,3). Não houve nenhum caso de reestenose angiográfica.

4.4 Parâmetros medidos

As medidas derivadas das imagens da ANGIO-TC, do USIC e da ACQ estão agrupadas e sumarizadas, por segmento, no Anexo A.

Todas as diferenças entre as medidas mostraram distribuição normal, com exceção do volume do SVB (teste de Kolmogorov-Smirnov= 0,08; teste de Shapiro-Wilk= 0,012).

4.4.1 Medidas no suporte vascular bioabsorvível

No segmento SVB, os valores médios da AML da ANGIO-TC e do USIC, foram, respectivamente, 4,29 mm² (DP= 1,27) e 5,55 mm² (DP= 1,17), diferença estatisticamente significativa (p= 0,004). Não houve correlação entre os métodos, conforme está descrito na Tabela 6. Para o DLM, os valores médios foram 2,21 mm (DP= 0,29) para a ANGIO-TC e 2,42 mm (DP= 0,40) para o ultrassom. Embora estes valores não tenham diferido de modo significativo, como também pode ser apreciado na Tabela 6, também não houve correlação significativa entre eles.

Tabela 6. Diferenças das médias, EPM e coeficientes de correlação com respectivos valores de 'p' das medidas de AML e DLM no SVB pela ANGIO-TC e pelo USIC.

Variável	Diferenças			Correlação	
	Médias	EPM	p	r	p
AML (mm ²)	-1,27	0,40	0,004	-0,01	0,67
DLM (mm)	-0,20	0,10	0,067	0,06	0,80

EPM= erro padrão das médias; r= coeficiente de correlação (Pearson). Diferenças analisadas pelo teste t de student pareado.

O padrão de dispersão e as análises de Bland-Altman de ambas variáveis estão demonstrados no Gráfico 1. Para a AML no SVB, o valor médio da ANGIO-TC foi 22,8% menor que o do USIC e o amplo LC de 95% levou a um erro percentual de 128%. A magnitude do viés foi menor para a medida do DLM (-5,2%) assim como a variação percentual do erro (79%).

GRÁFICO 1. Em cima, gráficos de dispersão entre ANGIO-TC e USIC para AML (à esquerda) e DLM (à direita) no SVB. Embaixo, análises correspondentes de Bland-Altman. Estão demonstrados os vieses e LC de 95%.

A mediana derivada das medidas do volume do lúmen do SVB pela ANGIO-TC foi 140 mm^3 (IIQ= 110-155) e, pelo USIC, foi 126 mm^3 (IIQ= 109-139). Houve correlação significativa, positiva e moderada entre os métodos (coeficiente de Spearman: $r = 0,58$; $p = 0,006$) e a análise estatística não identificou diferenças significativas entre os métodos [média (EPM)= $16,15 \text{ mm}^3$ (8,17), $p = 0,062$; mediana= $5,4 \text{ mm}^3$; $p = 0,14$]. Não obstante, estas medidas revelaram um padrão amplo de dispersão como se

pode apreciar nos gráficos do Gráfico 2. A análise de Bland-Altman demonstra um viés relativo de 13,1% e uma variação ampla das medidas, embora o gráfico revele que a maior parte dos pares de medidas se alinhou próximo da linha de viés nulo.

GRÁFICO 2. À esquerda, gráfico de dispersão e à direita, análise de Bland-Altman das medidas de volume do lúmen no SVB pela ANGIO-TC (TOMO) e pelo USIC.

A média dos valores da DIST-AML obtidos pela ANGIO-TC foi 8,58 mm (DP= 4,43) enquanto a do USIC foi 9,61 mm (DP= 5,31). As medidas da DIST-AML mostraram que os dois métodos não diferiram, de modo significativo, na identificação do ponto de menor área do lúmen no SVB. A média das diferenças foi -1,03 mm (EPM= 0,99; $p = 0,313$) e houve correlação significativa, positiva e moderada ($r = 0,57$; $p = 0,007$). O gráfico de dispersão e a análise de Bland-Altman desta variável, observados no Gráfico 3, revelam que, a despeito de um viés pequeno (-10,7%), existiu uma

variação considerável quanto à precisão na identificação do local com a menor área do lúmen no SVB entre os métodos (erro percentual de 186%).

GRÁFICO 3. À esquerda, gráfico de dispersão das medidas de DIST-AML pela ANGIO-TC e pelo USIC. À direita, análise de Bland-Altman.

4.4.2 Medidas nas margens do suporte vascular bioabsorvível

Na margem proximal do SVB (SVB-PROX), as médias da AML pela ANGIO-TC e pelo USIC foram, respectivamente, 6,90 mm² (DP= 2,36) e 7,55 mm² (DP= 2,30). Para o DLM, as médias foram, do mesmo modo, 2,78 mm (DP= 0,58) e 2,83 mm (DP= 0,5). Na margem distal do SVB (SVB-DIST), os valores médios foram, para AML, 6,33 mm² (DP= 2,29) pela ANGIO-TC e 7,42 mm² (DP= 2,24) pelo USIC. Para o DLM, na mesma sequência, os valores foram 2,66 mm (DP= 0,56) e 2,82 mm (DP= 0,46).

Conforme se pode observar na Tabela 7, os métodos demonstraram uma correlação significativa, positiva e moderada para as duas variáveis em ambas as margens do SVB. Não houve diferenças significativas para as medidas do DLM nos dois segmentos, diferentemente das medidas da AML, cujas médias diferiram significativamente no SVB-DIST.

Tabela 7. Diferenças das médias, EPM e coeficientes de correlação com respectivos valores de 'p' das medidas nas margens proximal e distal do SVB pela ANGIO-TC e pelo USIC

Segmento	Diferenças (mm)			Correlação	
	Médias	EPM	p	r	P
SVB-PROX					
AML (mm ²)	-0,64	0,51	0,218	0,51	0,019
DLM (mm)	-0,05	0,11	0,684	0,57	0,008
SVB-DIST					
AML (mm ²)	-1,09	0,42	0,017	0,64	0,002
DLM (mm)	-0,16	0,11	0,166	0,50	0,020

EPM= erro padrão das médias; r= coeficiente de correlação (Pearson). Diferenças analisadas pelo teste t de student pareado.

A despeito da existência de correlação das medidas da AML, no Gráfico 4 pode se observar o padrão de grande dispersão e variabilidade entre elas, em ambas as margens. O viés relativo da ANGIO-TC em relação ao USIC foi -8,5% no SVB-PROX e -14,7% no SVB-DIST. O padrão de discrepância entre os métodos, em ambos segmentos, é caracterizado pela grande amplitude dos limites de concordância de 95%, cujas variações percentuais dos erros foram de 120% no SVB-PROX e 101% no SVB-DIST.

GRÁFICO 4. Gráficos de dispersão (em cima) e análises de Bland-Altman (embaixo) entre ANGIO-TC e USIC para AML no SVB-PROX (esquerda) e no SVB-DIST (direita).

Os padrões de dispersão e de concordância das medidas do DLM nas margens do SVB estão demonstrados no Gráfico 5. Os valores médios da ANGIO-TC foram levemente menores que os do USIC, com viés de -1,6% no SVB-PROX e de -5,7% no SVB-DIST. Os limites de concordância de 95%, contudo, revelam discrepâncias relevantes entre os métodos com erros

percentuais semelhantes em ambos segmentos (SVB-PROX.: 70% e SVB-DIST: 71%).

GRÁFICO 5. Gráficos de dispersão (metade superior) e análises de Bland-Altman (metade inferior) entre ANGIO-TC e USIC para DLM no SVB-PROX e no SVB-DIST.

4.4.3 Medidas de referência do vaso e percentuais de estenose

As estimativas de medidas de referência dos vasos, pela ANGIO-TC, alcançaram uma média de $7,64 \text{ mm}^2$ (DP= 2,39) para a área (ARV) e $2,94 \text{ mm}$ (DP= 0,56) para o diâmetro (DRV). Do mesmo modo, os valores

obtidos pelo USIC foram 8,98 mm² (DP= 2,38) para a ARV e 3,13 mm (DP= 0,46) para o DRV.

As médias dos percentuais de estenose de área (%EA) e de diâmetro (%ED) no SVB medidos pela angiotomografia foram, respectivamente, 40,2% (DP= 18,9) e 22% (DP= 17,9). Com o ultrassom, os valores foram 34,3% (DP= 22,3) para o %EA e 21,8% (DP= 14,2) para o %ED.

Na Tabela 8, estão discriminadas as análises das diferenças das médias de ARV, DRV, %EA, %ED e dos respectivos coeficientes de correlação. Os dois métodos mostraram correlações positivas, significativas e moderadas altas para as medidas de referência do vaso (área e diâmetro). Por outro lado, enquanto não diferiram de modo significativo em relação ao DRV, suas diferenças foram significativas ao medirem a ARV com a ANGIO-TC subestimando as dimensões do lúmen coronário em comparação ao USIC. Em relação aos percentuais de estenoses de área e diâmetro no SVB, os métodos não mostraram diferenças significativas entre suas medidas e obtiveram correlações positivas, significativas e moderadas, porém mais baixas.

Tabela 8. Diferenças das médias, EPM e coeficientes de correlação com respectivos valores de 'p' das medidas de ARV, DRV, %EA e %ED no SVB pela ANGIO-TC e pelo USIC

Variável	Diferenças			Correlação	
	Médias	EPM	p	r	p
ARV (mm ²)	-1,34	0,45	0,008	0,62	0,003
DRV (mm)	-0,19	0,10	0,08	0,61	0,004
%EA	5,92	4,65	0,22	0,48	0,03
%ED	0,20	3,65	0,96	0,48	0,03

Abreviaturas conforme tabelas anteriores; r= coeficiente de correlação (Pearson). Diferenças analisadas pelo teste t de *student* pareado.

No Gráfico 6 pode se observar os padrões de dispersão e concordância das medidas de ARV e DRV entre os dois métodos. Nas análises de Bland-Altman, o viés relativo da ANGIO-TC ao medir ARV foi -14,9% e a discrepância com as medidas do USIC se evidencia pelo erro percentual de 91%. Em relação ao DRV, o padrão de discrepância foi menor, com diferença percentual do viés de -6% e uma variação percentual do erro de 58%.

GRÁFICO 6. Gráficos de dispersão (metade superior) e análises de Bland-Altman (metade inferior) entre ANGIO-TC e USIC para ARV (esquerda) e DRV (direita).

No Gráfico 7, estão demonstrados os gráficos de dispersão e de Bland-Altman para os cálculos dos percentuais de estenose do SVB. A ANGIO-TC estimou, em média, -17,3% do %EA em relação ao USIC. O viés da estimativa do %ED foi muito pequeno (0,9%). Por outro lado, ambas as variáveis mostraram uma grande discrepância entre suas medidas. O erro percentual da medida da estenose da área foi 244% e alcançou 300% para o %ED.

GRÁFICO 7. Gráficos de dispersão (metade superior) e análises de Bland-Altman (metade inferior) entre ANGIO-TC e USIC para %EA e %ED no SVB.

No Gráfico 8, estão demonstrados os padrões de discrepância, entre os dois métodos, de todas as medidas de lúmen realizadas no estudo e das estimativas de percentuais de estenoses do SVB, de acordo com as variações percentuais do erro (LC de 95%). Nota-se que os métodos obtiveram melhor nível de concordância ao medirem diâmetros e que as estimativas dos graus de estenose resultaram em maior variabilidade.

GRÁFICO 8. Representação gráfica das discrepâncias das medidas da ANGIO-TC e do USIC de AML e DLM no SVB, SVB-PROX e SVB-DIST, do volume do SVB, de DRV, ARV, %ED e %EA, de acordo com o erro percentual a partir das análises de Bland-Altman.

Discussão

A acurácia e precisão necessárias para quantificar medidas em estudos de intervenção coronária percutânea, atualmente, só são atingidas por meio de métodos invasivos. Este estudo visou avaliar o potencial da ANGIO-TC, um método não invasivo de se obter imagens das artérias coronárias, em quantificar medidas do lúmen de segmentos coronários submetidos a implante de um SVB polimérico radioluciente. Neste contexto, nosso estudo é o primeiro com o objetivo primário de avaliar a acurácia da ANGIO-TC em relação aoUSIC, um método invasivo de reconhecida acurácia e adotado como referência para análises quantitativas.

5.1 Considerações sobre os resultados

Nosso estudo revelou que as médias das medidas obtidas pelos dois métodos, na maior parte das variáveis comparadas, não diferiram de modo significativo e apresentaram uma correlação positiva em um nível moderado. Por outro lado, de modo consistente, mesmo quando a diferença entre suas médias era insignificante, os parâmetros de variabilidade se mostraram amplos e não se conseguiu identificar um padrão de concordância entre os métodos para cada segmento analisado. Estes resultados limitam a

utilização da ANGIO-TC em troca dos métodos invasivos para avaliação de parâmetros quantitativos nos estudos destes novos dispositivos de ICP.

Algumas discrepâncias observadas merecem uma análise mais detalhada.

A análise volumétrica do lúmen no segmento com o SVB é relevante para se avaliar a eficácia do dispositivo em relação ao processo de reestenose e foi um dos objetivos primários do estudo. As medidas do volume do lúmen do SVB pela ANGIO-TC se mostraram moderadamente correlacionadas com o USIC ($r= 0,58$) e, embora tenham sido levemente maiores pela angiotomografia (diferença da mediana= $5,4 \text{ mm}^3$), não diferiram de modo significativo. O pequeno número de casos limita uma análise mais precisa, mas, ao observarmos o gráfico de Bland-Altman (Gráfico 2), percebe-se que as medidas, na sua maior parte, se alinham próximas da referência de viés zero e de modo uniforme em relação à média dos valores. Houve apenas um valor estranho (*'outlier'*), com diferença de 115 mm^3 . Ressalvada a inexistência de distribuição normal dos dados desta variável o que pode limitar eventuais inferências a partir dos cálculos dos LC de 95%, o padrão de discrepância destas medidas se mostrou intermediário entre os parâmetros avaliados (Gráfico 8).

No outro objetivo primário do estudo, a medida da AML do SVB, os métodos não se mostraram correlacionados e as medidas da ANGIO-TC subestimaram significativamente as do USIC com uma diferença percentual média de -22,8%. Também não houve correlação entre as medidas do DLM no mesmo segmento, embora a diferença entre suas médias tenha sido

insignificante (-8,4%). A variabilidade entre as medidas do DLM foi menor que a da AML do SVB (Gráfico 8).

Ao medirem AML e DLM nos segmentos marginais do SVB, os métodos se mostraram correlacionados para ambas as medidas, em nível moderado. Contudo, enquanto suas médias não diferiram significativamente no SVB-PROX, apresentaram diferenças significativas entre suas medidas de AML no SVB-DIST como se pôde apreciar na Tabela 7. De acordo com as medidas do USIC, os dois segmentos tinham, virtualmente, as mesmas dimensões (SVB-PROX= $7,6 \pm 2,3 \text{ mm}^2$ e SVB-DIST= $7,4 \pm 2,2 \text{ mm}^2$). Na ausência de algum fator plausível de interferência pela qualidade das imagens, devemos considerar a possibilidade de um erro estatístico tipo I.

Embora também moderados, os métodos se mostraram mais bem correlacionados nas análises de referência dos vasos (área: $r= 0,62$ e diâmetro: $r= 0,60$). Novamente a ANGIO-TC subestimou valores de área em comparação ao USIC (ARV= $-1,34 \text{ mm}^2$; $p= 0,008$). As análises de concordância das medidas do DRV revelaram a menor discrepância entre os métodos com viés de -6% e um erro percentual de 58%. Por derivarem de cálculos baseados nos respectivos valores de referência do vaso e na AML e no DLM do SVB, as estimativas dos graus de estenose do SVB sofreram as múltiplas consequências destas variabilidades. Dentre os parâmetros que resultaram correlações significativas, as medidas do %ED e do %EA obtiveram os menores níveis ($r= 0,48$ para ambas) e ambas mostraram o pior padrão de discrepâncias (Gráfico 8). Por outro lado, os resultados da

ANGIO-TC, ao medir %ED, reproduziram os achados do USIC que não diagnosticou casos de reestenose do SVB.

Os resultados insatisfatórios verificados na mensuração do segmento com o SVB surpreenderam por se tratar de um dispositivo inteiramente radioluciente. O método de quantificação adotado no estudo é o rotineiramente usado na prática. Ele depende da análise visual das imagens pelo operador, o qual, após suficientes reconstruções multiplanares, definia o contorno do lúmen no ponto selecionado em corte transversal. O programa, então, automaticamente registrava as medidas, como se pode apreciar no exemplo da Figura 10.

Reconhece-se que a resolução espacial dos tomógrafos com 64 detectores pode ainda ser insuficiente para uma discriminação acurada da borda do lúmen, particularmente com placas não obstrutivas com tênues diferenças de contraste⁸⁴. Embora não visível, poderíamos especular se, somado a esta limitação, o dispositivo não interferiria no grau de atenuação da imagem na interface da parede do vaso e do contraste no lúmen e confundisse o operador.

FIGURA 10. Exemplo de mensuração da AML pela ANGIO-TC em um mesmo paciente: SVB-PROX= 4 mm² (A), SVB-DIST= 6 mm² (B) e SVB= 3 mm² (C). Na imagem do SVB, pode-se notar uma calcificação parietal que tem atenuação semelhante à do contraste.

5.2 Análises quantitativas de suporte vascular bioabsorvível

A experiência com stents coronários bioabsorvíveis está em sua fase inicial, com estudos desenhados para avaliar níveis de eficácia e segurança. Não há, ainda, estudos comparativos de medidas do SVB DESolve. O SVB Absorb (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, EUA), cuja estrutura também é de PLLA, é o dispositivo bioabsorvível com maior número de pacientes estudados, já com resultados clínicos publicados após três anos de implante demonstrando ótimo perfil de eficácia e segurança^{74,85}. Do programa de avaliação deste dispositivo, surgiram vários estudos que relatam achados derivados de múltiplas modalidades de imagem.

Em um subestudo da série pioneira ABSORB A, 16 pacientes foram submetidos a múltiplas modalidades de imagens logo após o implante⁷⁵. Três destas modalidades – ANGIO-TC, USIC e angiografia coronária invasiva – produziram medidas de comprimento, diâmetro e área do lúmen dos dispositivos, sendo que a ACQ forneceu medidas a partir do modo convencional e de um programa dedicado de reconstrução tridimensional. O propósito do estudo foi comparar as medidas de todos os métodos com as dimensões conhecidas dos dispositivos e comparar os métodos tridimensionais com o método de referência bidimensional, a ACQ. Comparados aos valores de referência, o desempenho da ACQ tradicional foi inferior aos demais métodos, subestimando sistematicamente suas dimensões. Em relação à ANGIO-TC, as medidas de área resultaram maiores que as de referência do dispositivo, enquanto o USIC obteve valores mais próximos de todos os parâmetros analisados. O estudo, contudo, não ofereceu análises de significância estatística nem comparou diretamente a ANGIO-TC com o USIC.

Outros estudos derivados das séries iniciais do programa ABSORB buscaram, primariamente, estabelecer padrões de imagens destes dispositivos com métodos invasivos^{74,86}. Medidas derivadas da angiotomografia, juntamente com diversos métodos invasivos, apareceram em um subestudo da série ABSORB A, cujo objetivo principal foi avaliar o perfil de segurança no seguimento clínico de dois anos⁷¹. Áreas e diâmetros foram quantificadas em imagens de secções transversais do segmento com o SVB e seus respectivos percentuais de estenose foram calculados.

Contudo, os resultados foram apenas descritivos pois a realização dos métodos de imagem em momentos diferentes impossibilitou o pareamento das medidas e as análises comparativas.

Por ser, o SVB DESolve, um dispositivo invisível em imagens derivadas de raios X, os estudos de acurácia da angiotomografia em relação ao USIC, na quantificação da doença aterosclerótica coronária, foram usados como referência para a análise de nossos resultados.

5.3 Medidas quantitativas derivadas da angiotomografia coronária

Inicialmente, a ANGIO-TC foi avaliada quanto à sua capacidade de identificar doença obstrutiva significativa, a partir da definição de um ponto de corte, geralmente lesões com 50% ou mais de estenose em comparação com as medidas da angiografia coronária^{44-49,87,88}. Em meta-análise publicada por Vanhoenacker et al⁸⁹, comprovou-se o bom desempenho diagnóstico dos sistemas com 64 detectores, mas os autores salientavam a existência de um significativo viés de publicação, para as análises baseadas em segmentos coronários, o que poderia superestimar estes resultados. Outros autores ressaltam a heterogeneidade entre os vários estudos como um fator limitante do impacto destes resultados na sua aplicação clínica^{50,90}.

A comparação de resultados dos estudos que usam o ultrassom como método de referência é prejudicada por inúmeros fatores relacionados aos tipos de tomógrafo, à seleção de pacientes e de segmentos coronários, aos protocolos de análise e de quantificação das imagens e aos parâmetros

analisados. Enquanto, na maioria dos estudos, as quantificações são realizadas diretamente pelos operadores em imagens de corte transversal a partir das reconstruções multiplanares, alguns utilizam sistemas com algoritmos de detecção automática de bordas^{54,84,91}. Em geral, a população destes estudos é composta de indivíduos com quadro clínico estável, probabilidade moderada a alta de doença aterosclerótica e que já tinham indicação para estudo com USIC^{53,91-96}. Outrossim, alguns estudos visaram analisar segmentos coronários sem lesões obstrutivas significativas^{84,97-99}. Estas diferenças influenciam na prevalência de lesões calcificadas e com maior carga de placa que, como se sabe, interferem na qualidade das imagens. Como consequência de todos estes fatores, alguns estudos demonstram que a angiotomografia tende a subestimar as medidas de área do lúmen^{53,54,91,93,96} enquanto outros indicam o contrário^{98,99} ou mesmo diferenças irrelevantes⁹⁵.

Em ampla revisão da literatura dedicada à avaliação qualitativa e quantitativa da aterosclerose coronária pela ANGIO-TC, Voros et al¹⁰⁰ relataram que, comparada ao USIC, a angiotomografia superestima a medida da área do lúmen coronário enquanto estima a área e o volume de placa e o percentual de estenose da área do lúmen sem diferenças significativas. Os autores argumentavam, então, que o método ainda precisava evoluir para alcançar melhores níveis de reprodutibilidade e acurácia para quantificar e caracterizar placas ateroscleróticas.

Relatos demonstrando que a ANGIO-TC subestima medidas de AML em relação ao USIC foram produzidos em estudos com diferentes métodos

de mensuração. A quantificação no estudo de Caussin et al⁹⁷ foi semelhante à do nosso estudo. Sun et al⁹³ utilizaram um programa de detecção de placa e da parede do vaso baseado nos diferentes níveis de densidade destas estruturas. Boogers et al⁹¹ também usaram um programa com detecção automática de placas e que possibilitava um corregristo das imagens dos dois métodos. Além de subestimarem as medidas, todos demonstraram ampla variabilidade a despeito dos bons níveis de correlação entre os métodos.

Resultados mostrando medidas superestimadas da AML, pela ANGIO-TC em relação aoUSIC, foram relatados em estudos de segmentos coronários calibrosos com mínima quantidade de placas⁹⁸, de vasos pequenos com lesões com obstruções moderadas⁹⁹ e de segmentos cuidadosamente selecionados e com protocolo de corregristo de imagens¹⁰¹.

Diferenças não significativas e boa correlação ($r = 0,71$), entre ANGIO-TC eUSIC, das medidas de AML em segmentos com placas com obstruções significativas, foram descritas por Hur et al⁵⁵. O método de mensuração avaliado foi semelhante ao do nosso estudo, mas os valores comparados com oUSIC foram médias das medidas de dois operadores. Não foi realizada análise de concordância.

A acurácia quantitativa do tomógrafo com 64 detectores e duas fontes simultâneas de raios X foi avaliada por Feuchtner et al⁹⁵, com o pressuposto de que sua melhor resolução temporal influenciaria na qualidade das imagens e no seu desempenho comparado aoUSIC. Com método de mensuração de AML e DLM semelhante ao do nosso estudo, os autores

analisaram 23 segmentos com estenoses importantes e demonstraram ótimo nível de correlação para a AML ($r=0,90$) com um viés virtualmente nulo ($0,1 \text{ mm}^2$) e limites de concordância de 95% de $-2,6$ a $2,8 \text{ mm}^2$. Comparando seus resultados com a experiência acumulada na literatura, os autores, baseados nos seus coeficientes de correlação, concluíram que seus melhores resultados seriam consequência da melhor resolução temporal do sistema do tomógrafo. Apesar dos estreitos limites de variabilidade, este resultado significa que, em 95% dos casos, os valores da AML pela tomografia tanto podem ser $-2,6 \text{ mm}^2$ como $+2,8 \text{ mm}^2$ dos valores do USIC e o impacto clínico deste nível de acurácia é passível de discussão. Em um cenário de grande heterogeneidade de métodos, sistemas e populações estudadas, a confirmação da melhor acurácia quantitativa dos tomógrafos com dupla fonte simultânea de raios X aguarda mais estudos.

Quanto à mensuração de volumes, em geral, os estudos visavam, primariamente, a quantificação do volume de placa. Leber et al⁹² e Schepis et al¹⁰², com métodos de mensuração semelhantes, mostraram boas correlações entre ANGIO-TC e USIC para estas medidas. Nenhum mostrou análises dos volumes do lúmen, embora, na verdade, sejam eles que são efetivamente medidos, assim como os volumes do vaso, derivando, então, o volume da placa. Ambos os estudos ressaltam a dependência do operador para a obtenção das medidas e a restrita seleção das imagens, não refletindo a prática diária. Ressalvando todas as distinções metodológicas, observamos um padrão consistente com nossos resultados: pequenas

diferenças entre as médias e grande amplitude de variabilidade entre as medidas.

O método de quantificação pela ANGIO-TC, em nosso estudo, partiu da manipulação sequencial das imagens de reconstrução tridimensional do vaso até o isolamento e a quantificação automática do segmento-alvo por meio do programa comercialmente disponível do sistema. O método é facilmente executável, facilitado pelas marcas metálicas do dispositivo, como se nota nos exemplos da Figura 11, mas, por ser diferente dos demais estudos, adiciona outro fator de confusão para o estabelecimento da acurácia do método para esta medida.

FIGURA 11. Dois exemplos de quantificação do volume do lúmen do SVB pela ANGIO-TC. À esquerda, reformatações longitudinais das coronárias com o SVB (identificados pelas marcas radiopacas). À direita, respectivas imagens tridimensionais após isolamento dos lumens do SVB e quantificação automática.

A expectativa de melhorar a acurácia e contornar as limitações de métodos que dependem excessivamente do operador surgiu com o desenvolvimento de programas de computação dedicados à detecção automática de bordas. A quantificação volumétrica com o auxílio do programa CURAD (Wijk bij Duurstede, The Netherlands) foi explorada em dois estudos com tomógrafos e populações diferentes^{54,84}. O programa

realizava a detecção semiautomática do lúmen coronário a partir das imagens produzidas por cada método, cujas regiões de interesse eram selecionadas, emparelhadas e alinhadas de modo a se mostrarem semelhantes visualmente. A delimitação da parede do vaso era feita manualmente e, em seguida, o programa procedia a quantificação dos volumes do lúmen, do vaso e da placa. Os resultados de ambos, para as medidas de volume do lúmen coronário, coincidiram em revelar que a ANGIO-TC subestimava significativamente os valores comparados aoUSIC, a despeito de bons níveis de correlação entre eles e que exibiam um padrão amplo de variabilidade nas análises de concordância com o método de Bland-Altman.

Outro programa dedicado a quantificar volume de placa (MeVisLab, Mevis, Bremen, Germany) foi explorado por Papadopoulou et al¹⁰³ analisando segmentos com imagens selecionadas sem artefatos. O programa alinhava as imagens reconstruídas da tomografia com as doUSIC e permitia serem corregistradas. Restrito à comparação dos volumes de placa, o estudo mostrou correlação muito alta ($r= 0,91$) entre os métodos e diferenças insignificantes entre suas médias. Apesar destes resultados, houve ampla discrepância entre as medidas, caracterizada pelo erro percentual de 97%, na análise de Bland-Altman.

5.4 Limitações do estudo

Os poucos estudos comparativos de quantificação da ANGIO-TC se baseavam, principalmente, em análises de correlação, parâmetro que serviu de referência para o cálculo do número de pacientes necessário para este estudo. Como pudemos constatar na revisão da literatura científica sobre o tema, a observação de bons níveis de correlação entre métodos não assegura a mesma qualidade para a concordância entre suas medidas. Assim, o número de pacientes pode ter influenciado nas análises estatísticas. Não obstante, os níveis de correlação, aqui relatados, não diferiram muito do exposto na literatura, cujas variações existentes não são facilmente explicadas devido à multitude de fatores potenciais de confusão. Estas dificuldades se mostram mais evidentes ao nos depararmos com estudos que, apesar de adotarem métodos analíticos semelhantes ao nosso, diferem nas variáveis utilizadas, nos métodos de mensuração ou na seleção de pacientes.

Não foram realizadas análises de reprodutibilidade intraobservador. Os procedimentos para obtenção de medidas quantitativas coronárias, pela ANGIO-TC, ainda dependem consideravelmente do operador. A precisão das medidas doUSIC, embora bem estabelecida, também não é perfeita. Embora os profissionais envolvidos na obtenção das medidas, em ambos os métodos, sejam experientes e ativos em pesquisas na área, a repetição das medidas, para avaliar o nível de concordância intraobservador, agregaria informações sobre a precisão de cada método. Por outro lado, constatamos

que estudos que avaliaram o desempenho de protocolos e programas dedicados a reduzir a influência desta dependência do operador não resultaram em níveis significativamente melhores de acurácia. Alguns resultados mais satisfatórios necessitam ser reproduzidos em maior número de pacientes, populações e grupos diferentes para serem reconhecidos como referências de acurácia do método.

O método usado no estudo para quantificação do volume do lúmen do SVB, diferentemente daqueles apresentados na revisão da literatura, é simples, rapidamente executável e está disponível comercialmente, mas não está adequadamente estudado no campo explorado nesta pesquisa. A falta de comparação com outros modos de mensuração limita o estabelecimento de seu real valor.

Os pacientes estudados têm algumas particularidades. São casos bastante selecionados para avaliação inicial de uma nova tecnologia de dispositivos e estudados em um momento precoce após o implante dos stents. Portanto, caracterizam-se como casos não complexos, sem lesões obstrutivas relevantes, com placas pouco extensas e com mínima presença de calcificações. Tais condições limitam a generalização dos achados.

5.5 Implicações clínicas e considerações finais

A análise comparativa das medidas da ANGIO-TC com o USIC em segmentos coronários com SVB polimérico radioluciente revelou um nível considerável de discrepância, mesmo quando os métodos não diferiam

significativamente entre suas médias. Especificamente quanto às medidas de AML no SVB, os métodos não se mostraram correlacionados e o nível de discordância influenciou na ampla variabilidade das estimativas dos percentuais de estenose.

O método de quantificação volumétrica repetiu um padrão encontrado em estudos de acurácia com métodos e populações diferentes: correlação significativa e modesta, diferenças irrelevantes entre as médias e ampla variabilidade na comparação das medidas.

Em geral, observamos a tendência de um melhor nível de acurácia ao medirem os diâmetros a partir das secções transversais das imagens.

Estes resultados evidenciam a inadequação em considerar que o método invasivo possa ser substituído pela angiotomografia coronária para quantificações do lúmen na prática clínica ou em estudos com SVB radiolucentes com os métodos de mensuração adotados neste estudo. Por outro lado, neste estudo, a ANGIO-TC concordou com o USIC ao não assinalar nenhum caso de reestenose angiográfica o que reforça sua utilidade como método de análise visual qualitativa na prática clínica.

Não obstante, a tomografia computadorizada com múltiplos detectores tem um histórico de contínuo desenvolvimento e um potencial crescente de evolução. Melhores níveis de resolução das imagens facilitarão a distinção das interfaces entre lúmen, placa e parede externa do vaso. Aperfeiçoamento de programas dedicados à detecção de bordas poderão auxiliar o operador no discernimento destes limites e melhorar a precisão e a acurácia das quantificações. Dentre estes potenciais avanços, merece

destaque a análise de múltiplas energias nas imagens obtidas. Caso se confirme, na prática, esta forma de avaliação da tomografia computadorizada pode facilitar a identificação do verdadeiro limite externo da estrutura analisada e melhorar a precisão das medidas.

Nossos resultados da análise volumétrica servem de base para novos estudos comparativos com o próprio ou com outros métodos de quantificação, possibilitando parâmetros para avaliações inter e intraobservadores. Tais referências podem ser úteis para se estabelecer o potencial do método na prática clínica, em estudos de evolução da doença aterosclerótica coronária e de efeitos de terapias sistêmicas ou intervenções com dispositivos bioabsorvíveis.

Conclusões

Os resultados deste estudo permitem as seguintes conclusões:

- Ao quantificar a AML dos dispositivos bioabsorvíveis, a ANGIO-TC não obteve correlação e subestimou significativamente as medidas em relação ao USIC. Houve grande variabilidade entre suas medidas.
- As quantificações do volume do lúmen do SVB DESolve, pela ANGIO-TC e pelo USIC, obtiveram correlação moderada e, em média, foram equivalentes, embora tenham mostrado ampla variabilidade.
- Embora sem haver diferenças significativas entre as medidas do DLM do SVB, não houve correlação significativa entre os métodos.
- Os dois métodos mostraram variação considerável na sinalização do local da AML do SVB.
- Os métodos se mostraram moderadamente correlacionados ao analisarem AML e DLM nos segmentos antes e depois do SVB. No segmento proximal, os valores médios de ambas variáveis foram equivalentes. No segmento distal ao SVB, os métodos também se mostraram equivalentes quanto às médias de suas

medidas do DLM, mas a ANGIO-TC subestimou significativamente a quantificação da AML em relação aoUSIC.

- A ANGIO-TC mostrou correlação moderada alta com oUSIC ao medir diâmetros e áreas de referência dos vasos. No entanto, enquanto sua média do DRV foi equivalente à doUSIC, ela subestimou, de modo significativo, a quantificação da ARV.
- As médias, dos dois métodos, das estimativas de estenoses de diâmetro e área dos SVB DESolve foram muito semelhantes. Todavia, a variabilidade entre suas medidas foi muito ampla nas duas variáveis e o nível de correlação foi moderado baixo.
- Baseado no erro percentual das análises de concordância, os métodos variaram menos nas medidas de diâmetros, enquanto exibiram as maiores discrepâncias nas estimativas dos graus de estenose tanto de áreas como de diâmetros.

ANEXO A Médias com DP, medianas, IIQ e valores mínimos e máximos das medidas obtidas pela ANGIO-TC, pelo USIC e pela ACQ – 21 pacientes

Variáveis	ANGIO-TC	USIC	ACQ
SVB-PROX.			
AML (mm ²)			
• Média (DP)	6,9 (2,4)	7,6 (2,3)	
• Med (IIQ)	7,0 (5,0 - 8,0)	7,4 (5,7 - 9,0)	
• Min-max	3 - 13	3,1 - 12,7	
DLM (mm)			
• Média (DP)	2,78 (0,58)	2,83 (0,50)	
• Med (IIQ)	2,70 (2,40 - 3,20)	2,83 (2,47 - 3,27)	
• Min-max	1,60 - 3,80	1,80 - 3,79	
SVB			
AML (mm ²)			
• Média (DP)	4,3 (1,3)	5,6 (1,2)	
• Med (IIQ)	4,0 (3,0 - 5,0)	5,7 (4,6 - 6,2)	-
• Min-max	3,0 - 8,0	3,76 - 7,47	
Volume (mm ³)			
• Média (DP)	139 (35,2)	122,9 (28,2)	
• Med (IIQ)	140 (110 - 155)	125,9 (109 - 139)	-
• Min-max	80 - 210	63,5 - 178,4	
DIST-AML (mm)			
• Média (DP)	8,58 (4,43)	9,61 (5,31)	
• Med (IIQ)	9,30 (3,85 - 12,05)	9,01 (5,50 - 13,19)	-
• Min-max	1,6 - 15,5	1 - 18	
DLM (mm)			
• Média (DP)	2,21 (0,29)	2,42 (0,40)	2,49 (0,45)
• Med (IIQ)	2,20 (2,05 - 2,40)	2,57 (2,21 - 2,63)	2,54 (2,24 - 2,81)
• Min-max	1,60 - 2,90	1,45 - 2,97	1,36 - 3,35
SVB-DIST			
AML (mm ²)			
• Média (DP)	6,3 (2,3)	7,4 (2,2)	
• Med (IIQ)	6,0 (4,5-8,0)	7,0 (6,4-7,7)	
• Min-max	3 - 11	3,8 - 12,0	

Continua

ANEXO A *continuação*

Variáveis	ANGIO-TC	USIC	ACQ
SVB-DIST			
DLM (mm)			
• Média (DP)	2,66 (0,56)	2,82 (0,46)	
• Med (IIQ)	2,70 (2,20 - 3,10)	2,81 (2,48 - 2,96)	
• Min-max	1,7 - 3,6	2 - 3,72	
DRV (mm)			
• Média (DP)	2,94 (0,56)	3,13 (0,46)	3,07 (0,29)
• Med (IIQ)	3,0 (2,40 - 3,30)	3,16 (2,87 - 3,46)	3,06 (2,90 - 3,36)
• Min-max	2,15 - 4,50	1,90 - 3,96	2,56 - 3,56
%ED (%)			
• Média (DP)	22,0 (17,3)	21,8 (14,2)	19,0 (11,7)
• Med (IIQ)	25,8 (9,5 - 33,8)	21,2 (16,0 - 29,7)	15,2 (10,1 - 24,5)
• Min-max	-14,9 - 57,8	-12,1 - 47,0	5,1 - 46,9
ARV (mm ²)			
• Média (DP)	7,6 (2,4)	9,0 (2,4)	
• Med (IIQ)	8,0 (5,5 - 9,0)	8,7 (7,6-10,6)	-
• Min-max	4,5 - 13,5	3,5 - 13,1	
%EA (%)			
• Média (DP)	40,2 (19,0)	34,3 (22,3)	
• Med (IIQ)	42,9 (23,6 - 54,3)	39,0 (26,7-49,4)	-
• Min-max	7,7 - 77,8	-33,8 - 56,6	

Referências Bibliográficas

- 1 Topol EJ. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
- 2 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-95.
- 3 Fischman D. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- 4 Potkin BN, Bartorelli A, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81:1575-85.
- 5 Yock PG, Linker DT. Intravascular ultrasound. Looking below the surface of vascular disease. *Circulation* 1990;81(5):1715-8.
- 6 Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84(3):1087-99.

- 7 Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(7):1479-85.
- 8 Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103(4):604-16.
- 9 Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes D, Tajik AJ, et al. Intravascular ultrassound imaging: in vitro validation and pathological correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145-54.
- 10 Davidson CJ, Sheikh KH, Harrison JK, Himmelstein SI, Leithe M, Kisslo KB, et al. Intravascular ultrassonography versus digital subtraction angiography: a human in vivo comparison of vessel size and morphology. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:633-6.
- 11 Porter TR, Sears T, Xie F, Michels A, Mata J, Welsh D, et al. Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1858-65.
- 12 Potkin B. Arterial responses to balloon coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:942-51.
- 13 Mintz GS. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- 14 Hoffman JM, Mintz GS, Dussailant GR, Gaston R, Popma JJ, Pichard AD, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94(6):1247-54.

- 15 Mehran R, Mintz GS, Hong MK, Tio F, Bramwell O, Brahimi A, et al. Validation of the in vivo intravascular ultrasound measurement of in-stent neointimal hyperplasia volumes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:794-9.
- 16 Ahmed J. Mechanism of lumen enlargement during intracoronary stent implantation an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;102:7-10.
- 17 Regar E, Werner F, Siebert U, Rieber J, Thelsen K, Mudra H, et al. Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries. *American Heart Journal* 2000;139:632-7.
- 18 Hagensaars T, Gussenhoven EJ, van Essen JA, Seelen J, Honkoop J, van der Lugt A. Reproducibility of volumetric quantification in intravascular ultrasound images. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:367-74.
- 19 Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. ACC Clinical Expert Consensus Document on Standards for the acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (Committee to develop a clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.

- 20 Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119(25):3198-206.
- 21 Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114(8):798-806.
- 22 Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(16):1903-13.
- 23 Garg S, Sarno G, Serruys P, de Vries T, Buszman P, Linke A, et al. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *EuroIntervention* 2010;6:233-9.
- 24 Smits PC, Kedhi E, Roayaards KJ, Joesoef KS, Wassing J, Rademaker-Havinga TA, et al. 2-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice. COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTE stent in all-comers: a randomized open label trial). *J Am Coll Cardiol* 2011;58(1):11-8.

- 25 Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation* 2012;125(10):1246-55.
- 26 Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115(11):1440-55.
- 27 Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino RB, Cutlip D. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1020-9.
- 28 Stone GW, Moses J, Ellis S, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *New England Journal of Medicine* 2007;356:998-1008.
- 29 Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins A, Simon DI. Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review. Clinical and Research Applications. *JACC Cardiovascular imaging* 2009;2:1035-46.
- 30 Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111(12):1551-5.
- 31 Farooq MU, Khasnis A, Majid A, Kassab MY. The role of optical coherence tomography in vascular medicine. *Vasc Med* 2009;14(1):63-71.

- 32 Matsumoto D, Shite J, Shinke T. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2007;28:961-7.
- 33 Chen BX, Ma FY, Luo W, Ruan JH, Xie WL, Zhao XZ, et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography. *Heart* 2008;94(5):566-70.
- 34 Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(12):1058-72.
- 35 Lawler LP, Pannu HP, Fishman EK. MDCT Evaluation of the Coronary Arteries, 2004: How We Do It— Data Acquisition, Postprocessing, Display, and Interpretation. *Am J Roentgenol* 2005;184:1402-12.
- 36 Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2265-70.
- 37 Kuettner A, Trabold T, Schroeder S, Feyer A, Beck T, Brueckner A, et al. Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1230-7.

- 38 Hoffman MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, et al. Noninvasive Coronary Angiography With Multislice Computed Tomography. *The Journal of the American Medical Association* 2005;293:2471-8.
- 39 Chang SM, Bhatti S, Nabi F. Coronary computed tomography angiography. *Curr Opin Cardiol* 2011;26(5):392-402.
- 40 Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Filho CF, Jatene A, Carvalho AC, et al. Diretrizes SBC: Ressonância e Tomografia Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(3):e60-100.
- 41 Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006;114:1761-91.
- 42 Schroeder S, Achenbach S, Bengel F. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements. Report of a writing group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531-56.
- 43 Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of

the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121:2509-43.

- 44 Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-7.
- 45 Ropers D, Rixe J, Anders K, Kuttner A, Baum U, Bautz W, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- x 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2006;97:343-8.
- 46 Ehara M, Surmely JF, Kawai M, Katoh O, Matsubara T, Terashima M, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography for detecting angiographically significant coronary artery stenosis in an unselected consecutive patient population-comparison with conventional invasive angiography. *Circulation Journal* 2006;70:564-71.
- 47 Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-32.

- 48 Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niizuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-36.
- 49 Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-44.
- 50 Ollendorf DA, Kuba M, Pearson SD. The diagnostic performance of multi-slice coronary computed tomographic angiography: a systematic review. *Journal of general internal medicine* 2011;26(3):307-16.
- 51 Nasis A, Leung MC, Antonis PR, Cameron JD, Lehman SJ, Hope SA, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography with 320-detector row computed tomography. *Am J Cardiol* 2010;106(10):1429-35.
- 52 Pelliccia F, Pasceri V, Evangelista A, Pergolini A, Barilla F, Viceconte N, et al. Diagnostic accuracy of 320-row computed tomography as compared with invasive coronary angiography in unselected, consecutive patients with suspected coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(2):443-52.
- 53 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;46:147-54.

- 54 Bruining N, Roelandt JR, Palumbo A, La Grutta L, Cademartiri F, de Feijter PJ, et al. Reproducible Coronary Plaque Quantification by Multislice Computed Tomography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:857-65.
- 55 Hur J, Kim YJ, Lee H-J, 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. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2009;33:186-92.
- 56 Rixe J, Achenbach S, Ropers D, Baum U, Kuettner A, Ropers U, et al. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography. *Eur Heart J* 2006;27(21):2567-72.
- 57 Cademartiri F, Schuijf JD, Pugliese F, Mollet NR, Jukema JW, Maffei E, et al. Usefulness of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography to assess in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(22):2204-10.
- 58 Hecht HS, Zaric M, Jelnin V, Lubarsky L, Prakash M, Roubin G. Usefulness of 64-detector computed tomographic angiography for diagnosing in-stent restenosis in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2008;101(6):820-4.
- 59 Abdelkarim MJ, Ahmadi N, Gopal A, Hamirani Y, Karlsberg RP, Budoff MJ. Noninvasive quantitative evaluation of coronary artery stent patency using 64-row multidetector computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomog* 2010;4(1):29-37.

- 60 Sigwart U. Arterial scaffolding: from concept to standard of care. *EuroIntervention* 2006;1:382-4.
- 61 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701-6.
- 62 Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary Stents - A hierarchical Bayesian meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2003;138(10):777-86.
- 63 Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(1):15-25.
- 64 Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological Correlates of Late Drug-Eluting Stent Thrombosis : Strut Coverage as a Marker of Endothelialization. *Circulation* 2007;115:2435-41.
- 65 Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(2):119-27.
- 66 Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(3):255-60.
- 67 Tamai H, Igaki K, Kyo E. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000;102:399-404.

- 68 Nishio S, Kosuga K, Igaki K, Okada M, Kyo E, Tsuji T, et al. Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. *Circulation* 2012;125(19):2343-53.
- 69 Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004;109(18):2168-71.
- 70 Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MWI, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *The Lancet* 2008;371(9616):899-907.
- 71 Serruys P, Ormiston J, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *The Lancet* 2009;373:897-910.
- 72 Onuma Y, Serruys PW, Ormiston JA, Regar E, Webster M, Thuesen L, et al. Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention* 2010;6(4):447-53.

- 73 Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(15):1578-88.
- 74 Serruys P, Onuma Y, Garcia Garcia HM, Muramatsu T, Van Geuns R, de Bruyne B, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention* 2013;9:online publish ahead-of-print.
- 75 Bruining N, Tanimoto S, Otsuka M, Weustink AC, Ligthart J, de Winter S, et al. Quantitative multi-modality imaging analysis of a bioabsorbable poly-L-lactic acid stent design in the acute phase: a comparison between 2- and 3D-QCA, QCU and QMSCT-CA. *EuroIntervention* 2008;4(2):285-91.
- 76 Costa Jr J, Abizaid A, Ormiston J, Webster M, Bhatt V, Morrison L, et al. Six-month IVUS analysis of the DESolve FIM trial with a novel PLLA-based fully biodegradable drug-eluting scaffold. *EuroIntervention* 2013;(Abstracts of EuroPCR 2013; Paris - on line edition):May 2013.
- 77 Costa Jr J, Schofer J, Verheye S, Witzendichler B, Yan J, Bhat V, et al. Six-month IVUS results from the prospective, multicentre DESolve NX trial with a novel PLLA-based drug-eluting bioresorbable vascular scaffold. *EuroIntervention* 2013;(Abstracts of EuroPCR 2013; Paris)(May 2013).

- 78 Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115(17):2344-51.
- 79 Pereira JCR. Bioestatística em Outras Palavras. São Paulo: EDUSP; 2010.
- 80 Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric Statistics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988.
- 81 Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: the analysis of method comparison studies. *Journal of the Royal Statistical Society* 1983;32:307-17.
- 82 Bland JM, Altman DG. Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986;327:307-10.
- 83 Hanneman SK. Design, analysis, and interpretation of method-comparison studies. *AACN Adv Crit Care* 2008;19(2):223-34.
- 84 Otsuka M, Bruining N, Van Pelt N, Mollet NR, Ligthart J, Vourvouri EC, et al. Quantification of coronary plaque by 64-slice computed tomography: A comparison with quantitative intracoronary ultrasound. *Investigative Radiology* 2008;43:314-21.
- 85 Onuma Y, Serruys P, Ormiston J, Regar E, Webster M, Thuesen L, et al. Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention* 2010;6:447-53.

- 86 Gutierrez-Chico JL, Serruys PW, Girasis C, Garg S, Onuma Y, Brugaletta S, et al. Quantitative multi-modality imaging analysis of a fully bioresorbable stent: a head-to-head comparison between QCA, IVUS and OCT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:467-78.
- 87 Weustink AC, Meijboom WB, Mollet NR, Otsuka M, Pugliese F, van Mieghem C, et al. Reliable high-speed coronary computed tomography in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:786-94.
- 88 Gouya H, Varenne O, Trinquart L, Touzé E, Vignaux O, Spaulding C, et al. Coronary artery stenosis in high risk patients: 64–section CT and coronary angiography - prospective study and analysis of discordance. *Radiology* 2009;252:377-85.
- 89 Vanhoenacker PK, Heijenbrok-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, Wijns W, et al. Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology* 2007;244:419-28.
- 90 Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography: Methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovascular imaging* 2011;4(2):191-202.
- 91 Boogers MJ, Broersen A, Van Velzen JE, de Graaf FR, El-Naggar HM, Kitslaar PH, et al. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *Eur Heart J* 2012;33:1007-16.

- 92 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;47:672-7.
- 93 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. *Am J Roentgenol* 2008;190:748-54.
- 94 van Velzen JE, Schuijf JD, de Graaf FR, Boersma E, Pundziute G, Spano F, et al. Diagnostic performance of non-invasive multidetector computed tomography coronary angiography to detect coronary artery disease using different endpoints: detection of significant stenosis vs. detection of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2011;32(5):637-45.
- 95 Feuchtnner G, Loureiro R, Bezerra H, Rocha-Filho JA, Sarwar A, Pflederer T, et al. Quantification of coronary stenosis by dual source computed tomography in patients: a comparative study with intravascular ultrasound and invasive angiography. *Eur J Radiol* 2012;81:83-8.
- 96 Li Y, Zhang J, Lu Z, Pan J. Discrepant findings of computed tomography quantification of minimal lumen area of coronary artery stenosis: correlation with intravascular ultrasound. *Eur J Radiol* 2012;81:3270-5.

- 97 Caussin C, Larchez C, Ghostine S, Pesenti-Rossi D, Daoud B, Habis M, et al. Comparison of coronary minimal lumen area quantification by sixty-four-slice computed tomography versus intravascular ultrasound for intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2006;98:871-6.
- 98 Petranovic M, Soni A, Bezzera H, Loureiro R, Sarwar A, Raffel C, et al. Assessment of nonstenotic coronary lesions by 64-slice multidetector computed tomography in comparison to intravascular ultrasound: evaluation of nonculprit coronary lesions. *J Cardiovasc Comput Tomog* 2009;3:24-31.
- 99 Joshi SB, Okabe T, Roswell RO, Weissman G, Lopez CF, Lindsay J, et al. Accuracy of computed tomographic angiography for stenosis quantification using quantitative coronary angiography or intravascular ultrasound as the gold standard. *Am J Cardiol* 2009;104:1047-51.
- 100 Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovascular imaging* 2011;4:537-48.

- 101 Voros S, Rinehart S, Qian Z, Vazquez G, Anderson H, Murrieta L, et al. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the ATLANTA (assessment of tissue characteristics, lesion morphology, and hemodynamics by angiography with fractional flow reserve, intravascular ultrasound and virtual histology, and noninvasive computed tomography in atherosclerotic plaques) I study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4(2):198-208.
- 102 Schepis T, Marwan M, Pflederer T, Seltsmann M, Ropers D, Daniel WG, et al. Quantification of non-calcified coronary atherosclerotic plaques with dual-source computed tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Heart* 2010;96:610-5.
- 103 Papadopoulou SL, Neefjes LA, Schaap M, Li HL, Capuano E, van der Giessen AG, et al. Detection and quantification of coronary atherosclerotic plaque by 64-slice multidetector CT: a systematic head-to-head comparison with intravascular ultrasound. *Atherosclerosis* 2011;219(1):163-70.