DIMYTRI ALEXANDRE DE ALVIM SIQUEIRA

**Utilização do ultra-som intracoronário com Histologia
Virtual® na identificação de lesões propensas à reestenose
após o implante de Stents**

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

São Paulo
2011

DIMYTRI ALEXANDRE DE ALVIM SIQUEIRA

**Utilização do ultra-som intracoronário com Histologia
Virtual® na identificação de lesões propensas à reestenose
após o implante de Stents**

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa

São Paulo
2011

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

©reprodução autorizada pelo autor

Siqueira, Dimytri Alexandre de Alvim

Utilização do ultra-som intracoronário com Histologia Virtual® na identificação de lesões propensas à reestenose após o implante de stents / Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa

Descritores: 1. DOENÇA DAS CORONÁRIAS. 2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM. 3. ULTRASSONOGRAFIA INTRAVASCULAR. 4. HISTOLOGIA VIRTUAL. 5. STENTS FARMACOLÓGICOS. 6. REESTENOSE CORONÁRIA.

USP/IDPC/Biblioteca/001/11

DEDICATÓRIA

**A minha amada Cristiani, pelo amor, confiança,
compreensão e apoio incondicionais**

**Aos meus filhos, o adorável Pedro e a linda Júlia,
que são a essência de minha vida**

Aos meus amados pais, Marcio e Gilza, por tudo que sou

**Aos meus irmãos, Christian, Vinicius e Marcio,
pela amizade verdadeira**

A saudosa tia Geusa, que está mais feliz que eu neste momento

AGRADECIMENTOS

**A Prof^a. Dr^a. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa,
orientadora exemplar e de inteligência brilhante, meus mais sinceros
agradecimentos pelos fundamentais ensinamentos, pelo apoio incontestado e por
distinguir-me como seu orientando.**

**Ao Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa,
exemplo maior a ser seguido nesta profissão. Sinto-me
privilegiado pelo convívio e pela oportunidade de
continuar aprendendo sob a sua influência.**

**Aos Drs. Alexandre Antonio Cunha Abizaid
e Fausto Feres, pela confiança desde o início e por
me mostrarem o caminho a ser seguido.**

**Ao Dr. José Ribamar Costa Jr,
pela amizade e colaboração em todos os casos desta tese.**

**Aos Drs. Ricardo A. Costa, Rodolfo Staico,
Daladié Rodrigues Parreira, Giuseppe Sebastiano Dioguardi,
Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, Hélio Penna Guimarães,
Manoel Ângelo Gomes Palácio e Mohamed Hassan Saleh,
colegas da primeira turma do Programa de Pós-Graduação
I DPC/USP**

**Aos Drs. Sérgio Luiz Navarro Braga,
Luiz Fernando Tanajura, Andréa Cláudia Sousa Abizaid,
Ana Cristina Seixas, Áurea Jacob Chaves, Danielle Péxoto,
Galo Maldonado, Ibrahim Masciarelli Francisco Pinto,**

**Luiz Alberto Piva e Mattos, Marinella Patrizia Centemero,
médicos do Serviço de Cardiologia Invasiva do
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, meus agradecimentos
pela ajuda e incentivo à realização desta tese.**

**Aos Drs. Carlos Augusto Cardoso Pedra, Cesar Augusto
Esteves, Rodrigo Nieckel da Costa, Samuel Moreira Martinse
Antônio Kambara, colegas da Hemodinâmica do IDPC**

**Aos Srs. Reginaldo Barreto de Jesus e
Wagner Vieira Pinto, sempre prestativos, pela ajuda inestimável
nesta tese e em tantas outras situações.**

**Ao Sr. Lucas Petri Damiani, pelas orientações e
cálculos estatísticos deste estudo.**

**A Sra. Rita de Cássia Lopes Oliveira, pela colaboração
na digitação e diagramação deste trabalho.**

**Aos médicos residentes em Hemodinâmica e
Cardiologia Intervencionista do
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
pelo auxílio e colaboração.**

**Aos Profs. Drs. Fabio Sândoli de Brito Jr.,
Marcelo Bertolami e Ibrahim Masciarelli Pinto,
membros da banca de qualificação, pelas valiosas
contribuições na elaboração desta tese.**

SUMÁRIO

Lista de Símbolos	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO-----	01
1.1 Reestenose após a intervenção coronária com stents -----	04
1.1.1 Definição e conseqüências clínicas -----	04
1.1.2 Fisiopatologia da reestenose -----	05
1.1.3 Inflamação e reestenose-----	08
1.2 Ultra-som intracoronário com radiofrequência (Histologia Virtual®) -----	09
1.3 Hipótese -----	13
2 OBJETIVOS-----	14
3 MÉTODOS -----	16
3.1 Casuística-----	17
3.1.1 Critérios de inclusão -----	17
3.2.2 Critérios de exclusão -----	18
3.2 Delineamento-----	20
3.3 Protocolo para a intervenção coronária percutânea-----	20
3.3.1 Avaliação clínica e protocolo terapêutico -----	20
3.3.2 Mensuração dos níveis plasmáticos de proteína C-reativa-----	21
3.4 Intervenção coronária percutânea com implante de stents-----	22
3.4.1 Características dos stents utilizados -----	23
3.5 Protocolo para a obtenção das imagens ultra-sonográficas-----	24
3.6 Fluxograma -----	28
3.7 Análise pela angiografia coronária quantitativa -----	28
3.8 Protocolo de análise das imagens ultra-sonográficas -----	30
3.8.1 Ultra-som intracoronário monocromático -----	30
3.8.2 Ultra-som intracoronário com radiofrequência-----	34
3.9 Evolução hospitalar e tardia -----	36
3.10 Definições -----	38
3.11 Análise estatística -----	40
4 RESULTADOS -----	42
4.1 Características clínicas -----	43
4.2 Terapêutica farmacológica adjunta e exames laboratoriais -----	44
4.3 Características angiográficas-----	46
4.4 Características técnicas do procedimento-----	47
4.5 Resultados hospitalares e aos 30 dias -----	48
4.6 Evolução tardia -----	49
4.7 Análise da angiografia coronária quantitativa-----	50
4.8 Análise pelo ultra-som intracoronário-----	52
4.9 Avaliação pelo ultra-som com Histologia Virtual® -----	55
4.10 Associação entre os componentes da placa à	

	Histologia Virtual® e os achados da angiografia coronária quantitativa -----	57
4.11	Associação entre os componentes da placa à Histologia Virtual® e a magnitude de hiperplasia intimal -----	58
4.12	Associação entre as características da lesão aterosclerótica à Histologia Virtual® com os níveis da proteína C-reativa de alta sensibilidade-----	60
5	DISCUSSÃO -----	64
5.1	Considerações relacionadas ao protocolo de estudo-----	65
5.1.1	Seleção de pacientes-----	65
5.1.2	Momento de realização da estratégia invasiva -----	67
5.1.3	Stents utilizados no tratamento percutâneo -----	70
5.1.4	O ultra-som intracoronário como marcador substituto de reestenose-----	71
5.2	Considerações relacionadas aos resultados-----	72
5.2.1	Resultados clínicos precoces e tardios-----	72
5.2.2	Resultados angiográficos -----	73
5.2.3	Correlação entre os achados da Histologia Virtual® e do ultra-som intracoronário tardio -----	74
5.3	Proteína C-reativa, componentes da placa e reestenose-----	75
5.4	Limitações-----	77
5.5	Implicações clínicas-----	78
6	CONCLUSÃO -----	80
7	ANEXOS -----	82
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	93

LISTAS

Lista de Símbolos

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
=	igual
±	mais ou menos
kg	kilogramas
cm	centímetro
mm	milímetros
ml	mililitro
mg/dl	miligrama por decilitro
UI	unidades internacionais
Δ	Delta ou diferença entre o valor obtido no reestudo menos o valor obtido no procedimento índice

Lista de Figuras

Figura 1 -	Fases do processo de reparo vascular após a intervenção coronária percutânea (adaptado da ref. 25) -----	07
Figura 2 -	Reconstrução da imagem ultra-sonográfica pela Histologia Virtual [®] , na qual os quatro componentes da placa são caracterizados pelas cores verde, verde claro, vermelho e branco. A camada média (conforme visualizada ao ultra-som intracoronário convencional) é identificada pela cor cinza - M=camada média -----	11
Figura 3 -	A: Console In-Vision Gold [®] (Volcano Corporation Inc. [®] , Rancho Cordova, EUA). B: cateter de ultra-som Eagle Eye [®] C: dispositivo de tração R-100 [®] -----	26
Figura 4 -	Imagens ultra-sonográficas obtidas durante a avaliação de lesão aterosclerótica coronária. No canto superior esquerdo (A), tem-se a imagem monocromática do ultra-som intracoronário convencional; ao centro (B), observa-se a análise pela Histologia Virtual [®] , em que se nota que a lesão é predominantemente fibrótica (64% da área da placa), com áreas de conteúdo fibrolipídico (17%), cálcio (5%) e núcleo necrótico(13%). À direita (C), encontra-se a reconstrução longitudinal de toda a corrida do ultra-som intracoronário -----	27
Figura 5 -	A e B: Cortes tomográficos de uma artéria coronária, obtidos por meio do ultra-som intracoronário, exemplificando como são delimitadas: a área do vaso (em vermelho), do stent (verde), e do lúmen (em amarelo). O que se encontra delimitado entre a área do stent e a área da luz representa a hiperplasia neo-intimal. C: Por meio da fórmula de Simpson, as medidas obtidas a cada milímetro possibilitam o cálculo volumétrico -----	33
Figura 6 -	Exemplos de lesões coronárias classificadas pelo ultra-som intracoronário com Histologia Virtual [®] (adaptado da referência 58) -----	35
Figura 7 -	Histogramas representando o percentual de hiperplasia intimal de acordo com o stent implantado -----	55
Figura 8 -	Representação gráfica (mediana e intervalos interquartis) dos percentuais volumétricos de cada um dos componentes das placas ateroscleróticas tratadas -----	57
Figura 9 -	Gráficos de correlação entre os componentes da placa culpada e o percentual de hiperplasia intimal no grupo tratado com o stent Cypher [®] . A) componente fibrótico; B) componente fibrolipídico; C) cálcio; D) núcleo necrótico -----	59
Figura 10 -	Gráficos de correlação entre os componentes da placa	

	culpada e o percentual de hiperplasia intimal no grupo tratado com o stent Driver®. A) componente fibrótico; B) componente fibrolipídico; C) cálcio; D) núcleo necrótico --	60
Figura 11 -	Gráficos de correlação entre os componentes da placa culpada e o nível basal de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR as PRÉ-ICP). A) componente fibrótico; B) componente fibrolipídico; C) cálcio; D) núcleo necrótico. ICP = intervenção coronária percutânea -----	61
Figura 12 -	Gráficos de correlação entre os componentes da placa culpada e a variação nos valores de proteína C-reativa de alta sensibilidade (pré- e pós-intervenção). A) componente fibrótico; B) componente fibrolipídico; C) cálcio; D) núcleo necrótico-----	62
Figura 13 -	Gráfico de correlação entre o percentual de hiperplasia intimal observada no reestudo e a variação nos valores de proteína C-reativa de alta sensibilidade (pré- e pós-intervenção)-----	63

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Dados clínicos dos 52 pacientes randomizados-----	44
Tabela 2 - Tratamento farmacológico instituído previamente à intervenção coronária percutânea-----	45
Tabela 3 - Resultados dos exames laboratoriais nos grupos SF e SNF -----	46
Tabela 4 - Características angiográficas de acordo com o stent implantado-----	47
Tabela 5 - Aspectos técnicos dos procedimentos de intervenção percutânea -----	49
Tabela 6 - Resultados da Angiografia Coronária Quantitativa pré- e pós-procedimento e no reestudo tardio -----	52
Tabela 7 - Resultados do ultra-som intracoronário pré- e pós-procedimento e no reestudo protocolar -----	54
Tabela 8 - Características das placas aterosclerótidas à Histologia Virtual®-----	56
Tabela 9 - Correlação entre os componentes das placas aterosclerótidas à Histologia Virtual® e os dados da angiografia coronária quantitativa, por ocasião do reestudo (n=49 p)-----	58
Tabela 10 - Correlação entre os componentes das placas aterosclerótidas à Histologia Virtual® e a magnitude de hiperplasia intimal (n=49)-----	59
Tabela 11 - Perda tardia e taxas de reestenose angiográfica intra-stent dos estudos primordiais e comparativos entre stents farmacológicos e não-farmacológicos (SIRIUS ¹⁶ , TAXUS IV ¹⁷ , SPIRIT FIRST ⁷¹ , ENDEAVOR II ⁷²) -----	70

RESUMO

SIQUEIRA, DAA. **Utilização do ultra-som intracoronário com Histologia Virtual® na identificação de lesões propensas à reestenose após o implante de stents** [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2011. 113p.

A intervenção percutânea com implante de stents constitui-se na principal forma de revascularização miocárdica empregada, e associa-se à redução de sintomas, à melhoria na qualidade de vida e ao aumento da sobrevida em pacientes acometidos por síndrome coronária aguda. Entretanto, o implante de stents pode acompanhar-se de exagerada hiperplasia intimal, principal determinante da reestenose destes dispositivos. Diversos fatores clínicos, anatômicos e técnicos associam-se a maiores taxas de reestenose, porém a hipótese de que o tipo ou a composição da lesão aterosclerótica tratada possa correlacionar-se com o fenômeno ainda não foi esclarecida. Determinar a relação entre a composição da placa aterosclerótica tratada - conforme análise pela Histologia Virtual® - e a magnitude da hiperplasia intimal após o implante de stents farmacológicos e não-farmacológicos. No período de setembro de 2008 a novembro de 2009, selecionamos 52 pacientes prospectivos com o diagnóstico de síndrome coronária aguda com ou sem supra ST, submetidos à cinecoronariografia e candidatos à intervenção percutânea. Estes foram randomizados para o tratamento com stents farmacológicos com sirolimus (Cypher® Cordis, Johnson & Johnson) ou com stents não-farmacológicos (Driver®, Medtronic Inc.). O ultra-som com Histologia Virtual® foi realizado antes do tratamento das lesões culpadas, e correlacionou-se o percentual dos componentes fibrótico, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio com o grau de hiperplasia intimal, em reestudo ultrasonográfico realizado aos 9 meses. A média de idades foi de 55,3 anos (DP 4,9 anos), sendo 77% homens. Não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos no que se refere às variáveis clínicas e angiográficas. A maioria dos pacientes apresentava obstrução coronária uniarterial, e o vaso mais frequentemente tratado foi a descendente anterior. À Histologia Virtual®, não foram detectadas diferenças em relação ao tipo de placa tratada, sendo predominantes as lesões do tipo fibroateroma e fibroateroma calcificado. O tecido fibrótico foi o componente preponderante [59,6% (DP 15,8%) do volume total das placas analisadas], e cerca de 20% do volume das lesões era composto por núcleo necrótico. Após 9 meses, o reestudo ultrasonográfico foi realizado em 49 (94%) dos pacientes. Tanto o volume como o percentual de hiperplasia intimal foram significativamente maiores no grupo tratado com stents não-farmacológicos [60,8 mm³ [DP 32 mm³] versus 14 mm³ (DP 9,2 mm³), $p < 0,0001$ e [31,9% (DP 12,9%) versus 8,2% (DP 7,6%)], $p < 0,0001$, respectivamente]. Contudo, não foi observada associação entre os percentuais dos componentes fibrótico (corr. 0,038, $p = 0,81$), fibrolipídico (corr. 0,109, $p = 0,49$), cálcio (corr. -0,073, $p = 0,64$) e

núcleo necrótico (corr. -0,062, $p=0,69$) das lesões tratadas com o tecido neointimal intra-stent. Os resultados desta investigação prospectiva e randomizada indicam que as informações providas pela Histologia Virtual® na caracterização das placas ateroscleróticas não auxiliam na identificação de lesões mais propensas à reestenose, após o implante de stents farmacológicos e não- farmacológicos.

Descritores: Doença das coronárias. Diagnóstico por imagem. Ultrassonografia intravascular. Histologia virtual®. Stents.

SUMMARY

SIQUEIRA, DAA. **Application of Virtual Histology®-intravascular ultrasound (VH-IVUS) to identify restenosis-prone lesions after bare-metal and sirolimus-eluting stents** [thesis]. São Paulo: "Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Affiliated to Universidade de São Paulo"; 2011. 113p.

To the present, little is known about the correlation between modifications in plaque composition at stent edges and the changes in vessel geometry. This study sought to evaluate, by serial grey-scale intravascular ultrasound (IVUS) and Virtual Histology™, the modifications in plaque composition at the edges of drug-eluting and bare-metal stents and the correlation of these findings with changes in the measurements of vessel, lumen and plaque area at those segments. Single-center, prospective and randomized (1:1) evaluation of 40 patients with acute coronary syndrome treated with bare-metal (Driver™, n=20 patients) or drug-eluting stents (Cypher™, n=20 patients). Following stent deployment, all individuals underwent gray scale IVUS and Virtual Histology™ evaluation, which were repeated at nine months. Primary endpoint included the modification in vessel, lumen and plaque area and in the composition of the plaque in the mean time between the baseline and follow-up procedure. Additionally, we tried to determine a correlation between plaque composition variation and changes in vessel geometry. At the proximal edge of both drug-eluting and bare-metal stents there was a trend to positive vessel remodeling which compensated the modest increase in plaque area. At the distal edge, patients treated with drug-eluting stents had less plaque growth resulting in a larger lumen area at follow-up. By Virtual Histology, there was a marked reduction in the % of fibrotic tissue and necrotic core in both edges of the two stents and a positive, strong correlation was seen between increase in % of fibrofatty component and augmentation in plaque area ($r=0.78$, $p=0.01$). The use of drug-eluting stents was not associated with "edge effect". On the contrary, patients treated with these devices experienced less plaque growth, especially at the distal edge of the stents. Modifications in plaque composition, with increase in fibrofatty content, might partially explain these findings.

Descriptors: Coronary artery disease, Cardiovascular imaging, Intravascular ultrasound, Virtual Histology®, Stents.

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronária prevalece como a principal causa de morbi-mortalidade global. Segundo estatísticas de 2010 da Associação Americana do Coração, 17,6 milhões de pessoas sofrem da doença nos Estados Unidos, incluindo 8,5 milhões com infarto do miocárdio¹. Em nosso país, as causas cardiovasculares são responsáveis por 32% dos óbitos registrados, sendo 48/100.000 atribuídos à cardiopatia isquêmica². Na atualidade, a intervenção percutânea com implante de stents constitui-se na principal forma de revascularização miocárdica empregada, e associa-se à redução de sintomas, à melhoria na qualidade de vida e ao aumento da sobrevida em pacientes acometidos por síndrome coronária aguda³⁻⁵.

Dados recentes apontam para a realização anual de mais de 1.000.000 intervenções coronárias com stents nos Estados Unidos⁶; informações do registro SOLACI (SOLACI Registry Participants, 2009) indicam que, no período de 2005 a 2007, cerca de 90% dos procedimentos de revascularização percutânea realizados na América Latina utilizaram estes dispositivos⁷. Aplicados não só para o manejo de complicações como oclusões agudas e dissecções, o emprego de stents coronários é recomendado principalmente em razão de suas propriedades mecânicas de impedir o recolhimento elástico inicial e a retração fibrótica crônica da parede vascular – que compreendem o remodelamento negativo do vaso e,

associadamente à hiperplasia intimal, são determinantes do processo de reestenose coronária após a angioplastia com balão⁸. De fato, comparativamente ao balão, observa-se significativa redução das taxas de reestenose angiográfica quando os stents são utilizados, bem como dos eventos a ela relacionados – notadamente a necessidade de nova revascularização⁹⁻¹¹.

Embora mais eficazes que o balão, os stents ocasionam dano mais profundo à parede vascular, determinando processo reparativo mais acentuado. Ainda que elimine o remodelamento negativo do vaso, o implante de stents pode acompanhar-se de exagerada hiperplasia intimal desadaptativa, que se constitui no principal determinante da reestenose após o implante destes dispositivos¹². Por esta razão, aproximadamente 10 a 30% dos pacientes submetidos à intervenção com stents não-farmacológicos apresentam recorrência de obstrução coronária no sítio previamente tratado, e cerca da metade destes necessita de nova revascularização no período evolutivo de um ano¹³.

O advento dos stents farmacológicos representou um dos maiores avanços ocorridos na Cardiologia Intervencionista. Desenvolvidos com o objetivo de inibir a proliferação neointimal e reduzir as taxas de reestenose observadas com os stents não-farmacológicos, desde a sua primeira utilização clínica¹⁴ os stents liberadores de medicamentos revelaram-se promissores. Vários estudos randomizados subseqüentes vieram comprovar a eficácia desta biotecnologia no tratamento da doença coronária obstrutiva, com diminuição expressiva da recorrência angiográfica e da necessidade de

nova revascularização e conseqüente melhoria no prognóstico dos pacientes tratados¹⁵⁻¹⁸. Nestes estudos comparativos entre os stents farmacológicos e não-farmacológicos, taxas de reestenose intra-stent < 6% foram observadas. Contudo, a despeito desta evolução, a reestenose ainda pode ocorrer em alguma proporção em subgrupos específicos de pacientes tratados com stents farmacológicos, na dependência de fatores genéticos, clínicos, anatômicos e técnicos^{19,20}.

1.1 Reestenose após a intervenção coronária com stents

1.1.1 Definição e conseqüências clínicas

Reestenose é definida angiograficamente como a presença de obstrução coronária $\geq 50\%$ no local previamente tratado, observada durante avaliação tardia, constituindo-se na resposta vascular ao dano determinado pelos instrumentais durante a revascularização. A reestenose intra-stent usualmente se manifesta com a recorrência gradual dos sintomas conseqüentes à isquemia miocárdica e/ou por meio de testes funcionais positivos dentro dos primeiros 3-12 meses após a intervenção, situações nas quais é denominada reestenose clínica.

Outrora percebida como de caráter benigno – conforme sua natureza gradual e progressiva -, estudos mais recentes apontam que a angina instável constitui apresentação clínica comum da reestenose intra-stent (26% a 50%)^{21,22}, requerendo internação hospitalar. De prognóstico ainda

mais adverso, cerca de 3,5% a 20% dos casos de reestenose após stents não-farmacológicos apresentam-se clinicamente como infarto do miocárdio - com ou sem supradesnívelamento do segmento ST^{22,23}. De natureza multifatorial, a ocorrência de reestenose intra-stent com apresentações clínicas agudas envolveria a combinação de reestenose oclusiva ou suboclusiva com trombose local.

1.1.2 Fisiopatologia da reestenose

A reestenose intra-stent decorre de processo distinto da evolução da doença aterosclerótica, tanto do ponto de vista fisiopatológico como temporalmente. O reparo vascular após a intervenção coronária constitui-se numa seqüência de eventos complexos e superpostos, que se inicia logo após o procedimento e se estende pelas semanas e meses subseqüentes. Didaticamente, tais eventos podem ser divididos em quatro fases^{24,25}:

- **Formação de trombo parietal:** um dos eventos mais precoces do processo reparatório decorre da ativação, adesão e agregação plaquetárias, conseqüentes à exposição do subendotélio ao sangue, devido ao dano causado pelo balão e/ou pelo stent. A formação do trombo plaquetário, neste local, é geralmente limitada aos primeiros um a três dias após a intervenção.

- **Resposta inflamatória:** células inflamatórias participam ativamente do processo de reparo vascular após a intervenção. Em modelos experimentais, os neutrófilos infiltram-se na parede vascular no local tratado já nas primeiras 24 horas; segue-se a adesão e a infiltração de monócitos. A extensão do infiltrado celular inflamatório agudo é dependente do substrato vascular e do grau de dano provocado pelo instrumental. As células inflamatórias contribuem para a liberação de citocinas (como a IL-1; TNF- α) e outras substâncias parácrinas, que estimulam a migração e a proliferação das células musculares lisas.
- **Migração e proliferação das células musculares lisas:** constitui importante componente da fisiopatologia da reestenose intra-stent. A liberação de citocinas e de fatores de crescimento pelas plaquetas e leucócitos ativam as células musculares lisas, estimulando sua migração da camada média para a íntima. Ao proliferarem nesta região, adquirem capacidade secretora, com síntese de matriz extracelular.
- **Produção de matriz extracelular:** resultante do processo de proliferação, a matriz é um importante constituinte da neoíntima, que é formada também por células musculares lisas e macrófagos. Este tecido poderá sofrer mudanças posteriores, sobretudo no que diz respeito à relação conteúdo celular e matriz extracelular, com

predomínio desta última nas fases mais tardias do processo de reparo vascular (Figura 1).

FIGURA 1. Fases do processo de reparo vascular após a intervenção coronária percutânea (adaptado da ref. 25).

Diversos estudos demonstram que a intensidade de cada uma destas etapas é dependente dos aspectos clínicos dos pacientes submetidos à intervenção (diabéticos, portadores de síndrome aguda); das características anatômicas das lesões tratadas (extensão, calibre do vaso, tortuosidade excessiva do segmento acometido); do tipo de instrumental empregado (balões, stents farmacológicos ou não) e da técnica utilizada (pressão de liberação das próteses, cobertura total da lesão)^{12,13,26-29}. A hipótese de que

o tipo ou a composição da lesão aterosclerótica abordada possa correlacionar-se com as taxas de reestenose ainda não foi comprovada³⁰.

1.1.3 Inflamação e reestenose

A hiperplasia intimal intra-stent é resultado de resposta inflamatória aguda e crônica mediada por plaquetas, leucócitos e células musculares lisas^{24,31}. Como exposto, as plaquetas ativadas no sítio tratado expressam moléculas de adesão (p-selectina, glicoproteína Ib α), que propiciam a aderência dos leucócitos circulantes. Ocorre então a migração destes leucócitos, através da camada de plaquetas e fibrina, em direção à média do vaso. Fatores de crescimento liberados pelos leucócitos e pelas plaquetas influenciam sobremaneira a proliferação e levam à migração das células musculares lisas, no sentido da camada média para o tecido neointimal.

Há evidências que relacionam a magnitude do processo inflamatório – avaliado sistemicamente por meio de dosagens dos marcadores bioquímicos e celulares - com o processo reparativo após intervenção coronária percutânea³²⁻³⁵. De fato, o implante de stents tem sido associado à elevação mais pronunciada e duradoura dos níveis de proteína C-reativa naqueles pacientes em que se evidencia reestenose no seguimento angiográfico. Ademais, foi observado que, quanto maior a elevação de leucócitos e monócitos circulantes, mais intenso o grau de hiperplasia intimal ao ultrassom intracoronário na evolução³⁶⁻³⁸ – o que pode sugerir causalidade.

Em pesquisas histopatológicas, Farb et al. descreveram os principais mecanismos implicados na reestenose após stents^{39,40}. Dentre os achados, os autores observaram que a magnitude da hiperplasia intimal guarda correlação com a profundidade com que as hastes metálicas dos stents penetram na camada média e no conteúdo lipídico da placa. Assim, lesões fibrolipídicas ou com grande conteúdo necrótico permitiriam maior penetração dos stents na camada média, mais intenso processo inflamatório e conseqüentemente maior grau de hiperplasia neointimal; pela mesma razão, o oposto ocorreria com lesões fibro-calcificadas.

Postula-se então que, no momento da intervenção coronária, dois aspectos que se apresentam em graus distintos nos diferentes pacientes tratados possam ter influência nos desfechos: sistemicamente, o *status* inflamatório e, localmente, a composição da placa. Portanto justifica-se, plenamente, a utilização de um método seguro, que seja facilmente aplicado no momento da intervenção e que, podendo identificar os diferentes componentes das lesões, possa eventualmente fornecer informações prognósticas e orientar condutas.

1.2 Ultra-som intracoronário com radiofrequência (Histologia Virtual®)

O ultra-som intracoronário é um método invasivo de avaliação da doença arterial coronária, que tem como fundamento a aquisição de imagens tomográficas bidimensionais da parede vascular *in vivo*, por meio de cateter dotado de transdutor único em sua extremidade. Utilizado de

forma pioneira por Yock et al⁴¹. em 1991, o ultra-som intracoronário contribuiu sobremaneira para o diagnóstico e o conhecimento da evolução da doença aterosclerótica; para o entendimento do fenômeno da reestenose após a intervenção coronária percutânea e para a melhoria dos resultados imediatos e tardios pós-implante de stents⁴²⁻⁴⁴.

Mais recentemente, o ultra-som intracoronário com radiofrequência – denominado Histologia Virtual[®] - representou importante avanço para a interpretação da imagem intravascular: complementando as informações anatômicas providas pelo ultra-som intracoronário em escala de cinzas, este método permite não só a avaliação das dimensões da placa, mas possibilita ainda pormenorizada caracterização tecidual da lesão aterosclerótica⁴⁵⁻⁴⁷.

Ao contrário da ultra-sonografia monocromática monocromático – que utiliza apenas a amplitude do sinal sonoro refletido – o ultra-som com uso de radiofrequência tem a capacidade de analisar, de forma integrada, todo o espectro do sinal ultra-sonográfico obtido, ou seja, tanto a frequência como a sua amplitude. Em sua fase inicial de desenvolvimento, a análise espectral destes dados foi previamente correlacionada a mapas teciduais, criados a partir de análises histopatológicas realizadas em modelos *ex-vivos*⁴⁵, e quatro componentes básicos da placa (tecidos fibro-lipídico e fibroso, cálcio, e de especial interesse, áreas de atividade inflamatória e necrose) foram determinados. Na reconstrução das imagens (Figura 2), os quatro elementos são caracterizados por diferentes cores: verde claro (tecido fibro-lipídico), verde-escuro (tecido fibrótico), branco (cálcio) e vermelho (núcleo necrótico).

FIGURA 2. Reconstrução da imagem ultra-sonográfica pela Histologia Virtual®, na qual os quatro componentes da placa são caracterizados pelas cores verde, verde claro, vermelho e branco. A camada média (conforme visualizada ao ultra-som intracoronário convencional) é identificada pela cor cinza. M=camada média

Diversos estudos validaram o método no que se refere à capacidade de diferenciar os componentes da placa. Nair et al. demonstraram que, tomando-se como padrão cortes anatomo-patológicos obtidos da artéria coronária descendente anterior, a acurácia da Histologia Virtual® foi de 90,4% para detectar tecido fibrótico; 92,8% para tecido fibrolipídico; 90,9% para cálcio; e 89,5% para o núcleo necrótico⁴⁸. Em estudo *in vitro*, Nasu et al. compararam a acurácia da Histologia Virtual® na caracterização de placas coronárias obtidas através de aterectomia direcional⁴⁹. Os resultados ultra-sonográficos apresentaram correlação com a histopatologia: acurácia de 87,1% para tecido fibroso; 87,1% para tecido fibrolipídico; 96,5% para cálcio; e 88,3% para núcleo necrótico. Neste estudo, a porcentagem do

conteúdo necrótico foi maior em lesões coronárias de pacientes internados por síndrome coronária aguda, quando comparados aos pacientes estáveis (histopatologia *in vitro*: 22,6% versus. 12,6%, $p = 0,02$; Histologia Virtual[®]: 24,5% versus. 10,4%, $p = 0,002$, respectivamente), sugerindo que as lesões ateroscleróticas culpadas apresentam maior diversidade no percentual de componentes fibrolipídico, fibrótico, cálcio e núcleo necrótico.

Embora promissora, a aplicabilidade clínica da Histologia Virtual[®] ainda necessita ser mais bem demonstrada. Uma das vertentes investigadas diz respeito à identificação de lesões chamadas vulneráveis, ou seja, que possam estar associadas a eventos cardiovasculares futuros e de natureza trombótica. Alguns estudos já relacionam as características da placa com a ocorrência de complicações agudas, como embolização distal de componentes aterotrombóticos e a ocorrência de comprometimento do fluxo coronário⁵⁰⁻⁵². Contudo, a possibilidade do ultra-som intracoronário com Histologia Virtual[®] identificar, por exemplo, lesões que, ao serem tratadas com stents, possam determinar desfechos clínicos tardios indesejados ainda requer investigação. Os resultados iniciais do estudo PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) fundamentam, inclusive, tal suposição⁵³. Neste ensaio clínico, conduzido em pacientes com síndrome coronária aguda e submetidos à análise pela Histologia Virtual[®], observou-se que 20,4% dos pacientes tratados com stents apresentaram eventos cardíacos adversos (óbito, infarto e nova revascularização) nos três anos subsequentes ao implante. Deste percentual

de eventos, mais da metade foi atribuída à recorrência da lesão originalmente tratada.

1.3 Hipótese

A identificação de lesões mais propensas ao desenvolvimento de reestenose coronária teria grande impacto clínico, definindo melhor o tipo de stent mais indicado e fornecendo também informações a respeito do prognóstico após a intervenção percutânea.

A hipótese desta investigação é a de que o ultra-som intracoronário com Histologia Virtual[®] possa, mediante a caracterização e quantificação dos componentes da placa aterosclerótica, identificar lesões coronárias com maior propensão ao desenvolvimento de hiperplasia intimal após o implante de stents e, portanto, mais associadas à reestenose, e não-farmacológicos.

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo primário:

- Determinar a relação entre a composição da placa aterosclerótica tratada e a magnitude da hiperplasia intimal após o implante de stents farmacológicos e não-farmacológicos.

Constituem objetivos secundários:

- Analisar a relação entre as características da lesão aterosclerótica com o marcador inflamatório proteína C-reativa.
- Analisar os resultados angiográficos agudos e tardios de acordo com o tipo de lesão tratada e o stent utilizado, a partir de medidas como o diâmetro luminal mínimo pós-procedimento, o ganho luminal agudo e a perda angiográfica tardia.
- Determinar a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores após o implante de stents farmacológicos e não-farmacológicos, aos 9 meses de evolução.

3.1 Casuística

A casuística deste estudo constituiu-se de 52 pacientes admitidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia com o diagnóstico de síndrome coronária aguda com ou sem supra-desnívelamento do segmento ST, submetidos à cinecoronariografia conforme indicação clínica e candidatos à intervenção percutânea.

Estes pacientes foram selecionados prospectivamente, no período de setembro de 2008 a novembro de 2009. A pesquisa foi realizada no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sendo aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição, estando de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisa em humanos. Todos os pacientes receberam informações a respeito dos objetivos do estudo, da intervenção a ser realizada e da necessidade das avaliações tardias, bem como dos riscos inerentes aos procedimentos. Todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A).

3.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes deveriam apresentar:

1. idade igual ou superior a 18 anos;
2. quadro clínico de síndrome coronária aguda com ou sem supra-desnívelamento do segmento ST, ocorrido até 30 dias antes da realização da intervenção coronária percutânea;
3. indicação de revascularização coronária percutânea com implante de stent, justificada por aspectos clínicos e funcionais;
4. lesão coronária primária caracterizada por: a) obstrução $\geq 50\%$ da luz vascular pela avaliação visual, b) extensão < 18 mm, que permitisse a cobertura total da lesão com o implante de um único stent de até 24 mm, c) localização em vasos maiores que 2,5 mm, d) considerada culpada pelo quadro clínico apresentado, conforme as evidências eletrocardiográficas, de alterações da contratilidade ventricular e/ou de acordo com aspectos angiográficos sugestivos de instabilidade;
5. disponibilidade do paciente em retornar para acompanhamento clínico após a intervenção coronária, concordando em ser submetido à nova cinecoronariografia e ao ultra-som intracoronário conforme o protocolo de pesquisa.

3.1.2 Critérios de exclusão

Constituíram critérios de exclusão desta investigação:

1. mulheres grávidas;
2. portadores de insuficiência renal com níveis de creatinina sérica maior ou igual a 2,0 mg/dl;
3. presença de neoplasias ou comorbidades que pudessem associar-se à redução na expectativa de vida (< 12 meses);
4. alergias ou reação de hipersensibilidade ao contraste radiológico ou contra-indicações ao uso de aspirina e/ou tienopiridínicos (clopidogrel);
5. angina refratária, instabilidade hemodinâmica ou presença de fluxo coronário TIMI < 3, que exigissem intervenção coronária imediata;
6. portadores de lesões obstrutivas (porcentual de estenose maior ou igual a 50%) no tronco da coronária esquerda;
7. portadores de lesão em enxertos aorto-coronários de veia safena;
8. lesão-alvo envolvendo bifurcação (definida pela presença de ramo secundário maior que 2 mm);
9. lesão-alvo correspondente à oclusão crônica do vaso;
10. presença de trombo no sítio da intervenção, conforme demonstrado pela angiografia;
11. impossibilidade de se obter imagens ultra-sonográficas devido a artefatos e interferências ou dificuldade de posicionamento adequado do cateter de ultra-som (distalmente à lesão e posteriormente ao stent implantado);

12. participação simultânea em outro estudo investigacional de instrumentos ou medicamentos;
13. incapacidade do paciente (ou de seu responsável legal) em assinar o termo de consentimento após informação pormenorizada sobre este estudo.

3.2 Delineamento

Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado e aberto. A randomização era realizada por meio de envelopes lacrados, nos quais havia duas opções de tratamento: 1) “farmacológico”, que indicava o implante do stent com liberação de sirolimus Cypher® (Cordis, Johnson & Johnson®, EUA); 2) “não-farmacológico”, braço no qual era utilizado o stent não-farmacológico Driver® (Medtronic Inc.®, EUA).

3.3 Protocolo para a intervenção coronária percutânea

3.3.1 Avaliação clínica e protocolo terapêutico

Previamente à intervenção coronária, todos os pacientes eram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica e laboratorial. Amostras de sangue periférico eram coletadas para dosagens de hemograma, uréia, creatinina, glicemia, marcadores bioquímicos de necrose miocárdica (CK, CK MB e troponina I), colesterol total e frações.

Todos os procedimentos de intervenção percutânea eram realizados sob o uso de terapia antiplaquetária com ácido acetil-salicílico e clopidogrel. Por constituírem casuística de pacientes com síndrome coronária aguda, tais medicamentos eram usualmente prescritos na admissão hospitalar, com as doses de ataque recomendadas (300 mg de ácido acetilsalicílico e 300-600 mg de clopidogrel) mesmo nas situações de uso prévio destes antiplaquetários.

Nos pacientes com disfunção renal (definida por clearance de creatinina < 60 ml/min), a profilaxia da nefropatia induzida por contraste era realizada com hidratação salina (1ml/kg/hora, por 12 horas antes e 12 h após procedimento) e a utilização de contrastes de baixa osmolaridade. O mesmo protocolo de prevenção era seguido por ocasião do reestudo.

3.3.2 Mensuração dos níveis plasmáticos de proteína C-reativa

Amostras de sangue periférico eram obtidas para dosagens do marcador inflamatório proteína C-reativa de alta sensibilidade. Em todos os pacientes, utilizava-se acesso arterial para coleta (por meio dos introdutores femoral ou radial), antes do início da intervenção propriamente dita. As amostras de sangue eram armazenadas em tubos secos a -70° C. Análise sorológica com a dosagem de proteína C-reativa de alta sensibilidade era realizada por teste de quimioluminescência automatizado IMMULITE® (DPCMedLab®, Brasil).

3.4 Intervenção coronária percutânea com implante de stents

Os procedimentos de intervenção percutânea eram realizados pela via femoral ou radial, após anestesia local com lidocaína a 2%. Após a cateterização do vaso culpado e antes da intervenção coronária, administrava-se nitroglicerina intracoronária (100-200 µg), e durante o procedimento, heparina não-fracionada era infundida por via endovenosa, na dose de 100 UI / kg, com o objetivo de se manter o tempo de coagulação ativado (TCA) entre 250 e 350 segundos. Nas situações de uso concomitante de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa – fármacos utilizados conforme critérios do intervencionista – recomendava-se que a dose de heparina não- fracionada poderia ser reduzida para 60-70 UI / kg, mantendo-se o TCA entre 200 e 250 segundos.

A seguir, angiografia diagnóstica era obtida: as incidências selecionadas para a intervenção eram catalogadas, objetivando a repetição das mesmas por ocasião do reestudo protocolar. Procedia-se então ao posicionamento de guia metálico dirigível 0,014” distalmente à lesão a ser tratada.

Após a realização do ultra-som intracoronário com radiofrequência, seguia-se o tratamento percutâneo da lesão-culpada. Caso requerida, a pré-dilatação da lesão era realizada somente após a obtenção das imagens de ultra-som com Histologia Virtual®, a fim de que as características da placa refletissem seu estado natural, antes de qualquer intervenção mecânica. O implante do stent era realizado seguindo-se as Diretrizes nacionais e

internacionais de intervenção coronária percutânea e visando à obtenção de implante ótimo dos dispositivos⁵⁴⁻⁵⁷. Após o implante de stents, e conforme os achados angiográficos e ultra-sonográficos, era praticada a pós-dilatação com altas pressões utilizando-se balões não-complacentes, o que permitia a completa expansão dos dispositivos.

3.4.1 Características dos stents utilizados

Dois tipos de stents foram escolhidos para este estudo:

- no braço stent farmacológico, foi utilizado o stent Cypher[®] (Cordis, Johnson & Johnson, EUA), aprovado para uso clínico em nosso país desde 2002. Este dispositivo é constituído: pela plataforma metálica Bx Velocity[®] - de aço inoxidável 316L e espessura das hastes de 0,014 mm; pelo polímero durável de polietilenevinilacetato (PEVA) e polibutímetacrilato (PBMA), e a este polímero é adsorvido o fármaco sirolimus na dose de 140 µg/cm². O stent Cypher[®] é disponibilizado nos diâmetros 2,25, 2,5, 2,75, 3,0 e 3,5 mm e com extensões de 13, 18, 23 e 33 mm. Em nossa pesquisa, não utilizamos stents com diâmetro de 2,25mm e extensão de 33 mm.
- o stent não-farmacológico utilizado foi o stent Driver[®] (Medtronic Inc., EUA), composto por liga de cromo-cobalto e com uso clínico também aprovado em nosso país. Este stent possui estrutura modular com hastes metálicas finas de 0,0036" (0,09 mm). O

stent Driver[®] é disponibilizado nos diâmetros 2,5, 3,0, 3,5 e 4,0 mm e com extensões de 9, 12, 15, 18, 24 e 30 mm. Em nosso protocolo, não utilizamos os stents de extensão de 30 mm.

Nos casos de eventuais complicações do procedimento (dissecções coronárias, oclusão aguda do vaso), nas quais o implante de stents adicionais fosse requerido, endopróteses idênticas às da randomização deveriam ser utilizadas.

3.5 Protocolo para a obtenção das imagens ultra-sonográficas

Previamente ao implante dos stents, o cateter de ultra-som Eagle Eye[®] (Volcano Therapeutics, EUA, Figura 3) - dotado de sistema de troca rápida, calibre de 2,9F e compatível com cateteres-guia 6F - era avançado sobre o guia metálico, e posicionado inicialmente em segmento livre de doença aterosclerótica significativa. Após a conexão a um console específico (InVision Gold[®], Volcano Corporation Inc., Rancho Cordova, EUA), realizava-se a subtração do chamado ringdown (halo claro em torno do cateter de ultra-som, fruto da oscilação acústica do transdutor). O cateter era então posicionado distalmente à lesão culpada, e mediante a utilização de dispositivo automático (R-100[®], Volcano Corporation Inc., Rancho Cordova, EUA), era tracionado à velocidade de 0,5 mm/segundo, para a realização das seqüências das imagens. Simultaneamente, eram obtidos tanto as imagens de ultra-sonografia intracoronária monocromática como os sinais de

ultra-som com radiofrequência (Figura 4). A tração do cateter era praticada até o óstio do vaso a ser tratado (no caso da artéria descendente anterior ou circunflexa, ao tronco da coronária esquerda). As imagens de Histologia Virtual[®] eram obtidas a uma velocidade de um quadro por batimento cardíaco (no pico da onda R do eletrocardiograma).

Logo após o implante de stent, o ultra-som intracoronário era novamente realizado, obtendo-se imagens para a avaliação qualitativa e quantitativa do resultado da intervenção.

Os mesmos procedimentos diagnósticos anteriormente descritos eram realizados por ocasião do reestudo protocolar, obtido com pelo 9 meses após implante do stent.

FIGURA 3. A: Console In-Vision Gold® (Volcano Corporation Inc., Rancho Cordova, EUA). B: cateter de ultra-som Eagle Eye® C: dispositivo de tração R-100®.

FIGURA 4. Imagens ultra-sonográficas obtidas durante a avaliação de lesão aterosclerótica coronária. No canto superior esquerdo (A), tem-se a imagem monocromática do ultra-som intracoronário convencional; ao centro (B), observa-se a análise pela Histologia Virtual®, em que se nota que a lesão é predominantemente fibrótica (64% da área da placa), com áreas de conteúdo fibrolipídico (17%), cálcio (5%) e núcleo necrótico(13%). À direita (C), encontra-se a reconstrução longitudinal de toda a corrida do ultra-som intracoronário.

3.6 Fluxograma

3.7 Análise pela angiografia coronária quantitativa

Todos os procedimentos de intervenção coronária percutânea e de reestudo angiográfico eram gravados e arquivados em mídia digital de alta-resolução. Os dois angiogramas coronários eram analisados e comparados em cada paciente. Para este fim, era utilizado o programa computadorizado CMS® (MEDIS®, Holanda).

Eram avaliados os seguintes dados quantitativos:

- **Diâmetro de referência (DR):** medida da distância entre as duas bordas ou contornos, perpendicular à linha central, obtida em milímetros, na porção considerada angiograficamente normal. Sempre era utilizada a medida interpolada, calculada

automaticamente pelo programa, a partir da média aritmética dos diâmetros proximal e distal, e da curva de função do diâmetro de referência do vaso.

- **Extensão da lesão:** mensuração, em milímetros, da distância entre os pontos imediatamente antes e após a estenose-alvo, considerados como angiograficamente isentos de processo ateromatoso.
- **Diâmetro mínimo do lúmen (DML):** medida da distância entre as duas bordas do lúmen, perpendicular à linha central local, no ponto de maior estreitamento da luz vascular. Era determinado na projeção na qual o grau de obstrução fosse o maior; também expresso em milímetros. Esta variável era mensurada no segmento intra-stent em três momentos; Pré-intervenção, pós-intervenção e na angiografia coronária tardia.
- **Porcentual de estenose do vaso (% estenose):** diferença entre o DR e o DML, relacionado ao próprio diâmetro de referência e expresso em porcentual:

$$\% \text{ estenose} = \frac{\text{DR} - \text{DML}}{\text{DR}} \times 100$$

- **Ganho agudo (GA):** quantificado como a diferença entre o DML pós-procedimento (DML_{pós}) e o DML prévio à dilatação (DML_{pré}), expresso em milímetros:

$$GA = DML_{pós} - DML_{pré}$$

- **Perda tardia (PT):** É calculada pela diferença entre o DML_{pós} e o DML tardio (DML_{tardio}); expressa em milímetros:

$$PTA = DML_{pós} - DML_{tardio}$$

3.8 Protocolo de análise das imagens ultra-sonográficas

3.8.1 Ultra-som intracoronário monocromático

Todos os exames de ultra-som intracoronário eram arquivados em mídia de alta resolução para avaliação off line. Para a análise das imagens de ultra-sonografia monocromática convencional, utilizava-se o programa EchoPlaque[®] 3.0 (INDEC Medical Systems[®], Santa Clara, EUA), que propicia a mensuração das dimensões vasculares. Assim, a partir de planimetria computadorizada, os segmentos correspondentes à placa (pré-intervenção) e ao stent (pós-intervenção e no reestudo tardio) eram medidos a cada milímetro.

As definições das variáveis quantitativas analisadas ao ultra-som convencional são apresentadas a seguir:

- **Área do lúmen arterial (AL):** obtida automaticamente a partir do delineamento da transição entre a luz e a camada íntima; expressa em milímetros quadrados.
- **Área mínima da luz (AML):** corresponde à área do lúmen arterial no ponto de maior obstrução vascular; expressa em milímetros quadrados.
- **Área do vaso ou da membrana elástica externa (MEE):** apesar de a MEE ser uma camada microscópica, sabe-se que esta se situa entre as camadas média e adventícia do vaso. Assim, sua área era obtida a partir do delineamento da transição entre essas duas camadas; expressa em milímetros quadrados.
- **Área da placa:** calculada pela diferença entre as áreas de MEE e do lúmen arterial. Engloba também a camada média do vaso e é expresso em mm^2 .
- **Área do stent (AS):** obtida automaticamente a partir do delineamento das hastes do stent; também expressa em milímetros quadrados.
- **Área de hiperplasia intimal (AHI):** representa o crescimento de tecido neo-intimal entre o stent e a luz do vaso, observado por ocasião do reestudo. Era calculada pela diferença entre a área do stent (AS) e a área do lúmen arterial, sendo expressa em milímetros quadrados.

$$AHI = AS - AL$$

Os volumes do vaso, stent, lúmen, placa e da hiperplasia intimal eram calculados pela fórmula de Simpson (Figura 5). Nesta equação, a soma de todas áreas (a cada milímetro) representa o volume, expresso em milímetros cúbicos:

$$\text{Volume do stent} = AS1 + AS2 + AS3 \dots + ASn$$

$$\text{Volume da luz} = AL1 + AL2 + AL3 \dots + AL18$$

$$\text{Volume de Hiperplasia Intimal (HI)} = \text{Volume do stent} - \text{Volume da luz}$$

Como este estudo envolvia o emprego de stents com diferentes extensões, o VHI era calculado em números absolutos (por paciente) e relativos (por milímetro de segmento arterial revestido pelo stent). O percentual de obstrução do volume do stent era calculado como a razão entre o volume do stent e o volume da íntima multiplicado por 100, conforme a fórmula a seguir:

$$\% \text{ obstrução do volume do stent: } \frac{\text{Volume da íntima}}{\text{Volume do stent}} \times 100$$

O volume de tecido neo-intimal e a porcentagem de obstrução do lúmen pela hiperplasia constituíam medidas realizadas por ocasião do reestudo protocolar e traduzem, em última análise, a magnitude da hiperplasia intimal.

FIGURA 5. A e B: Cortes tomográficos de uma artéria coronária, obtidos por meio do ultra-som intracoronário, exemplificando como são delimitadas: a área do vaso (em vermelho), do stent (verde), e do lúmen (em amarelo). O que se encontra delimitado entre a área do stent e a área da luz representa a hiperplasia neo-intimal. C: Por meio da fórmula de Simpson, as medidas obtidas a cada milímetro possibilitam o cálculo volumétrico.

3.8.1 Ultra-som intracoronário com radiofrequência

Todos os exames de ultra-som com radiofrequência eram também arquivados em mídia digital de alta resolução, permitindo a avaliação off line, por meio de programa específico (pcVH 2.2[®], Volcano Corporation Inc.[®], Rancho Cordova, EUA). Tal programa permite o contorno da membrana elástica externa e do lúmen e fornece, de forma automática, a classificação dos quatro componentes da placa presentes na região de interesse (tecido , fibroso, fibrolipídico, cálcio e núcleo necrótico). A análise pelo ultra-som com radiofrequência era delimitada a um segmento de 10 mm da lesão aterosclerótica a ser tratada. Tal segmento devia abranger o ponto de maior obstrução do lúmen: assim, tomando-se a área mínima da luz como referência, eram determinados os 5 mm proximais e distais à mesma. Os componentes teciduais da lesão eram mensurados a cada corte, e expressos em área, volume absoluto e porcentual do volume da placa.

Baseado ainda na composição porcentual da placa e na localização dos conteúdos necrótico e de cálcio em relação à luz vascular, procedeu-se à classificação das lesões pela Histologia Virtual[®] :

- **placa fibrótica:** tecido fibrótico predominante, sem áreas confluentes de tecido necrótico ou de cálcio;
- **placa fibro-calcificada:** presença de áreas confluentes de cálcio (> 10% do porcentual de área da placa) em três ou mais cortes consecutivos;

- **fibroateroma:** presença de áreas confluentes de tecido necrótico (> 10% do percentual de área da placa) em três ou mais cortes consecutivos;
- **fibroateroma de capa fina (FACF):** presença de áreas confluentes de tecido necrótico (> 10% do percentual de área da placa) em três ou mais cortes consecutivos e em direto contato com o lúmen (figura 6).

As imagens foram analisadas por dois operadores com experiência no método, e alheios ao tipo de stent empregado.

FIGURA 6. Exemplos de lesões coronárias classificadas pelo ultra-som intracoronário com Histologia Virtual® (adaptado da referência 58).

3.9 Evolução hospitalar e tardia

O manejo clínico do paciente pós-procedimento, o tempo de hospitalização e as medicações prescritas por ocasião da alta hospitalar seguiam as normas correntes do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Finalizada a intervenção, os pacientes eram encaminhados às unidades de origem (Unidade Coronária, Pronto-Socorro ou Enfermaria), sendo avaliados clinicamente e submetidos ao eletrocardiograma de controle.

Procedia-se à retirada do introdutor femoral aproximadamente 2 horas após o procedimento, na dependência do TCA: se < 200 seg, aplicava-se compressão manual por 20-30 min. A seguir, repouso no leito por 4 horas era preconizado. Nos casos em que a via radial era utilizada, iniciava-se a retirada gradual do curativo ou dos dispositivos de hemostasia cerca de 60-90 min após o procedimento.

Durante a hospitalização, eram prescritos ácido acetilsalicílico (na dose de 100 mg/dia) e clopidogrel (75mg/dia), além de hipolipemiantes, anti-isquêmicos e medicações utilizadas para outras finalidades. Cerca de 24 horas após a intervenção, realizava-se a coleta de sangue para a avaliação dos marcadores de necrose miocárdica e da proteína C-reativa.

A alta hospitalar era programada para a manhã do dia seguinte à intervenção, na dependência dos resultados clínicos e laboratoriais. Pacientes que apresentassem elevação clinicamente relevante dos

marcadores de necrose miocárdica permaneciam internados, até a normalização dos resultados laboratoriais. Regime anti-plaquetário com ácido acetilsalicílico 100 mg/dia e clopidogrel 75mg/dia era oferecido pela Instituição , e recomendava-se a manutenção destes fármacos por período mínimo de 12 meses após o procedimento – independentemente do tipo de stent utilizado.

Todos os pacientes participantes deste estudo permaneceram em acompanhamento no ambulatório de Angioplastia Coronária, com consultas periódicas agendadas após a intervenção (1, 3, 6 e 12 meses) e seguindo-se o seguinte protocolo:

30 dias: avaliação clínica, coleta de sangue para hemograma e contagem de plaquetas, além do eletrocardiograma;

3 meses: avaliação clínica;

6 meses: avaliação clínica e provas detectoras de isquemia (teste ergométrico e/ou cintilografia de perfusão miocárdica);

9 meses: avaliação clínica e laboratorial (creatinina) para a realização de reestudo angiográfico e ultra-sonográfico protocolar;

12 meses: avaliação clínica.

A realização da nova cinecoronariografia em período distinto do reestudo protocolar podia ocorrer somente nos casos de recidiva de sintomas típicos e/ou provas funcionais positivas de isquemia miocárdica. Nestas situações, antecipava-se a realização da cinecoronariografia e do ultra-som intracoronário. Novos procedimentos de revascularização eram

decididos conjuntamente pelos cardiologistas clínicos e intervencionistas, após análise de cada caso; o quadro clínico, o resultado das provas funcionais e os aspectos anatômicos eram considerados na tomada de decisão terapêutica.

As características clínicas e angiográficas dos pacientes, os resultados dos exames laboratoriais, as informações relativas ao procedimento e os dados da evolução eram descritos em ficha específica. Todas as informações obtidas nestas consultas eram também registradas no prontuário médico, servindo como documento fonte.

3.10 Definições

- **Sucesso angiográfico:** obtenção de lesão residual < 10%, com ausência de trombos e dissecções nas extremidades do stent e presença de fluxo coronário normal (TIMI 3).
- **Sucesso clínico:** observação de sucesso angiográfico e ausência de eventos clínicos maiores até a alta hospitalar.
- **Infarto peri-procedimento:** elevação de CKMB acima de 3 vezes o valor de referência, associada ou não ao surgimento de novas ondas Q ao eletrocardiograma.
- **Cirurgia de emergência:** cirurgia de revascularização miocárdica realizada em até 24 h após a intervenção, em situação clínica de recorrência de isquemia miocárdica no território correspondente ao do vaso tratado.

- **Trombose de stent:** conforme as definições do Academic Research Consortium (ARC)⁵⁹:
 - **Trombose definitiva:** confirmada angiograficamente ou ao exame anátomo-patológico;
 - **Trombose provável:** ocorrência de morte súbita até 30 dias após o implante do stent ou de infarto relacionado à região da artéria tratada (mesmo sem confirmação angiográfica);
 - **Trombose possível:** morte súbita após 30 dias do procedimento-índice.

Quanto à classificação em relação ao tempo de ocorrência, a trombose dos stents era ainda definida como: aguda (< 24 horas), subaguda (> 24 horas e ≤ 30 dias); tardia (entre 31 e 360 dias) e muito tardia (> 360 dias).

- **Reestenose angiográfica:** presença de estenose > 50% no sítio previamente tratado (que inclui o segmento do stent e os 5 mm proximais e distais a este), pela avaliação angiográfica quantitativa.
- **Revascularização do vaso-alvo:** nova intervenção percutânea ou revascularização cirúrgica realizadas no vaso previamente tratado, devido à reestenose ou progressão da doença coronária.
- **Infarto do miocárdio:** surgimento, após a alta hospitalar, de novas ondas Q patológicas ao eletrocardiograma, em pelo menos

duas derivações contíguas e/ou elevação de marcadores de necrose miocárdica > 2 vezes o valor de referência normal.

- **Óbito:** todos os óbitos foram considerados como de origem cardíaca, a menos que etiologia não-cardíaca fosse bem estabelecida.
- **Eventos cardíacos maiores:** ocorrência de óbito de origem cardíaca, infarto do miocárdio e/ou revascularização do vaso-alvo.

3.11 Análise estatística

As variáveis categóricas eram expressas em números absolutos e porcentagens (%), e apresentadas em tabelas de frequência absoluta e relativa. A análise de diferenças entre as variáveis categóricas era realizada com o teste do qui-quadrado de Pearson ou com teste exato de Fisher, quando necessário.

As variáveis contínuas eram expressas como média e desvio padrão. Diferenças entre as variáveis contínuas eram determinadas pelo teste t de Student, que assume distribuição normal dos dados; para se testar a normalidade era utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Nas situações nas quais a normalidade era rejeitada, utilizava-se a comparação das variáveis por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

As correlações entre as variáveis quantitativas eram apresentadas segundo o coeficiente de correlação de Person e todas eram testadas com a hipótese nula de ausência de correlação ($\Delta=0$).

Testes de variabilidade inter-observador foram conduzidos, com concordância satisfatória ($\kappa = 0,82$).

Considerando-se o caráter exploratório do estudo, não foram realizadas medidas de cálculo amostral. Para todos os testes, era considerado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). O programa PAWS Statistics (SPSS)[®] (SPSS Inc, EUA) era empregado para a análise estatística.

4.1 Características clínicas

Os 52 pacientes selecionados foram sorteados para o tratamento com o stent farmacológico Cypher® (grupo SF – 26 pacientes) ou com o stent não-farmacológico Driver® (grupo SNF – 26 pacientes). A média de idade dos pacientes incluídos foi de 55,3 anos (DP 4,9 anos), sendo 76,9% do sexo masculino, 67,3% hipertensos, 30,8% diabéticos e 50% tabagistas. Na tabela 1, encontram-se discriminadas as características clínicas gerais de acordo com o grupo no qual os pacientes foram alocados. Não foram verificadas diferenças significativas entre os dois grupos no que se refere às variáveis investigadas.

Tabela 1- Dados clínicos dos 52 pacientes randomizados

VARIÁVEIS	SF (n=26 p)	SNF (n=26 p)	p
Idade, em média [desvio-padrão], anos	57,0 (DP 7,0)	54,7 (DP 3,5)	0,14
Variação das idades	43 - 71	39 - 74	
Sexo, n (%)			
Masculino	19 (73,1)	21 (80,8)	0,74
Fatores de risco, n (%)			
Hipertensão Arterial	20 (76,9)	15 (57,7)	0,24
Diabetes mellitus	9 (34,6)	7 (26,9)	0,76
Dislipidemia	18 (69,2)	13 (50,0)	0,26
Tabagismo atual	14 (53,9)	12 (46,1)	0,78
Eventos cardíacos prévios, n (%)			
Infarto do miocárdio	3 (11,5)	4 (15,4)	0,99
Revascularização prévia, n (%)			
Intervenção coronária percutânea	2 (7,7)	-	0,47
Revascularização cirúrgica	-	2 (7,7)	0,47
Comorbidades, n (%)			
Insuficiência renal [#]	5 (19,2)	4 (15,4)	0,99
Quadro Clínico inicial, n (%)			0,53
Angina Instável	9 (34,6)	7 (26,9)	
IAM sem supra de ST	6 (23,1)	4 (15,4)	
IAM com supra de ST	11 (42,3)	15 (57,7)	

SF = Cypher® e SNF = Driver®; DP = desvio-padrão

Clearance de creatinina < 60ml/min

4.2 Terapêutica farmacológica adjunta e exames laboratoriais

Todos os pacientes foram medicados com aspirina, clopidogrel e enoxaparina em dose plena (1mg/kg 2x/dia), por pelo menos 24 horas antes da intervenção coronária. A maioria dos pacientes foi tratada ainda com estatinas, β -bloqueadores, nitratos e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Não se julgou necessária a administração de fármacos

inibidores da glicoproteína IIb/IIIa antes ou durante o procedimento de revascularização em qualquer dos casos. As medicações prescritas previamente à intervenção encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 - Tratamento farmacológico instituído previamente à intervenção coronária percutânea

MEDICAÇÕES	SF (n=26 p)	SNF (n=26 p)	p
Aspirina, n (%)	26 (100)	26 (100)	-
Clopidogrel, n (%)	26 (100)	26 (100)	-
Enoxaparina, n (%)	26 (100)	26 (100)	-
Estatinas, n (%)	25 (96,1)	24 (92,3)	0,99
β-Bloqueadores, n (%)	23 (88,5)	22 (84,6)	0,70
Inibidores da ECA*, n (%)	22 (84,6)	21 (80,8)	0,99
Nitratos, n (%)	23 (88,5)	23 (88,5)	-
Hipoglicemiantes orais, n (%)	9 (34,6)	6 (23,1)	0,54
Insulina, n (%)	-	1 (3,8)	-

* Enzima conversora da angiotensina

Na tabela 3, encontram-se listados alguns dos exames laboratoriais realizados antes do procedimento, incluindo os valores dos níveis basais da Proteína C-reativa de alta sensibilidade.

Tabela 3 - Resultados dos exames laboratoriais nos grupos SF e SNF

Exames laboratoriais, média (desvio-padrão)	SF[®] (n=26 p)	SNF[®] (n=26 p)	p
Creatinina sérica, mg/dl [*]	0,9 (DP 0,2)	1,0 (DP 0,2)	0,08
CK-MB, U/L ^{**}	7,6 (DP 8,2)	6,3 (DP 5,3)	0,50
Troponina I, ng/ml [¶]	1,3 (DP 4,7)	1,4 (DP 4,9)	0,94
Proteína C-reativa, mg/l [§]	16,7 (DP 18,1)	16,3 (DP 18,4)	0,98

Valores de referência: ^{*} <1,2-1,4 mg/dl; ^{**} <6 U/L; [¶] até 1,0 ng/ml; [§] <5mg/l

4.3 Características angiográficas

As características angiográficas dos pacientes incluídos são mostradas na tabela 4. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no que se refere a estas variáveis. A maioria apresentava obstrução coronária uniarterial, e a artéria mais freqüentemente tratada foi a descendente anterior. Em relação à complexidade anatômica, 58% das lesões foram classificadas como do tipo B2 ou C pela classificação do ACC/AHA. A função ventricular esquerda, avaliada pela fração de ejeção global, foi similar nos dois grupos (média em torno de 58%).

Tabela 4 - Características angiográficas de acordo com o stent implantado

VARIÁVEIS [média (desvio-padrão) ou n (%)]	SF (n=26 p)	SNF (n=26 p)	p
Extensão da doença arterial			0,55
Uniarterial	16 (61,5)	18 (69,2)	
Biarterial	10 (38,5)	7 (26,9)	
Triarterial	-	1 (3,9)	
Vaso tratado			0,74
Art. Descendente anterior	14 (53,8)	15 (57,7)	
Art. Circunflexa	6 (23,1)	4 (15,4)	
Art. Coronária direita	6 (23,1)	7 (26,9)	
Localização da lesão			0,35
Ostial	2 (7,7)	0	
Proximal	9 (34,6)	12 (46,1)	
Médio	15 (57,7)	13 (50,0)	
Distal	-	1 (3,9)	
Classificação da lesão*			0,78
A/B1	12 (46,1)	10 (38,5)	
B2/C	14 (53,9)	16 (61,5)	
Fração de ejeção do VE, %	57,1 (DP 5,4)	59,3 (DP 7,9)	0,25

Art.= artéria. VE= ventrículo esquerdo

* Segundo classificação proposta pelo Colégio Americano de Cardiologia e Associação Americana do Coração⁴

4.4 Características técnicas do procedimento

A média do período decorrido entre a apresentação clínica inicial da síndrome coronária aguda e a realização da cinecoronariografia foi de 6,1 dias (DP 1,8 dias), e de 8,2 (DP 2,5 dias) para a intervenção coronária percutânea. Todos os procedimentos foram realizados utilizando-se

cateteres-guia 6F; a artéria femoral foi a via de acesso preferencial. Revascularização anatômica completa foi obtida em 22 (84,6%) pacientes do grupo SF e em 20 (76,9%) pacientes do grupo SNF ($p=0,72$).

Em relação às características técnicas do procedimento (tabela 5), 38% das lesões foram pré-dilatadas previamente ao implante de stents. A média das pressões utilizadas para a pré-dilatação das lesões foi maior no grupo SF.

Em ambos os grupos, predominaram as próteses com diâmetro de 3,0 e 3,5 mm e com extensão de 18 a 24 mm. A média das pressões máximas de insuflação dos stent não foi estatisticamente diferente entre os grupos.

A pós-dilatação dos stents foi realizada em 90% dos pacientes; a média das pressões de pós-dilatação foi semelhante entre os grupos. Não houve necessidade de implante adicional de stents não-planejados.

4.5 Resultados hospitalares e aos 30 dias

Todos os 52 pacientes randomizados foram submetidos à intervenção coronária com sucesso, recebendo alta hospitalar após período médio de 1,32 (DP 0,86 dias).

Ao completarem trinta dias de evolução pós-procedimento, os pacientes foram submetidos às avaliações clínica, laboratorial e eletrocardiográficas planejadas. Não ocorreram casos de trombose de stent, eventos cardíacos maiores ou mesmo recidiva dos sintomas de isquemia miocárdica neste período.

Tabela 5 - Aspectos técnicos dos procedimentos de intervenção percutânea

VARIÁVEIS [média (desvio-padrão) ou n (%)]	SF (n=26 p)	SNF (n=26 p)	p
Pré-dilatação	11 (42,3)	9 (34,6)	0,77
Pressão da pré-dilatação, atm*	8,0 (DP 2,1)	6,7 (DP 2,2)	0,03
Pressão de liberação dos stents, atm*	13,1 (DP 1,6)	12,4 (DP 2,3)	0,21
Pós-dilatação	24 (92,3)	23 (88,5)	0,99
Pressão da pós-dilatação, atm*	16,4 (DP 3,3)	16,1 (DP 2,8)	0,73
Diâmetro dos stents,			0,43
2,5 mm	5 (19,2)	2 (7,7)	
3,0 mm	9 (34,6)	10 (38,5)	
3,5 mm	12 (46,1)	12 (46,1)	
4,0 mm	-	2 (7,7)	
Extensão dos stents,			0,76
9 mm	-	-	
12 mm	-	6 (23,1)	
13 mm	4 (15,4)	-	
14 mm	-	2 (7,7)	
15 mm	-	4 (15,4)	
18 mm	12 (46,1)	8 (30,7)	
23 mm	10 (38,5)	-	
24 mm	-	6 (23,1)	

*atm = atmosferas

4.6 Evolução tardia

Todos os pacientes foram avaliados tardiamente, sendo que a média dos tempos de acompanhamento não diferiu significativamente entre os grupos [23,4 meses (DP 9,3 meses) versus 20,1 (DP 6,5 meses); $p = 0,14$].

Na evolução tardia, não foram verificados óbito ou infarto agudo do miocárdio. Durante o seguimento, dois pacientes (um de cada grupo) foram re-hospitalizados por síndrome coronária aguda e submetidos à nova cinecoronariografia. O exame revelou, em ambos, progressão de doença em vasos distintos dos previamente tratados, o que requereu nova intervenção.

Houve necessidade de três novos procedimentos de revascularização por reestenose clínica, após a realização do reestudo aos 9 meses de acompanhamento. No grupo tratado com o stent Cypher[®], um paciente apresentou reestenose de borda distal do stent, motivando nova revascularização percutânea. No grupo tratado com o stent Driver[®], quatro pacientes apresentaram reestenose intra-stent - sendo uma do tipo oclusiva; dois destes pacientes foram submetidos à nova revascularização (um à intervenção coronária e outro à cirurgia de revascularização), e dois permaneceram em tratamento clínico – em razão de permanecerem assintomáticos e com provas funcionais negativas.

4.7 Análise da angiografia coronária quantitativa

Os resultados da angiografia coronária quantitativa são apresentados na tabela 6. A média dos diâmetros de referência do vaso-alvo foi

significativamente maior no grupo SNF [2,8 (DP 0,3 mm) versus 3,1 mm (DP 0,4 mm), $p=0,004$]. A média das extensões da lesão-alvo não diferiu entre os grupos. Logo após o implante dos stents, as médias dos diâmetros mínimos da luz aumentaram de 0,73 mm (DP 0,2 mm) para 3,1 mm (DP 0,3 mm) no grupo SF, e de 0,91 mm (DP 0,34 mm) para 3,3 mm (DP 0,3 mm) no grupo SNF.

O reestudo angiográfico foi realizado em 49 (94%) dos pacientes. O motivo para a não-realização do reestudo em todos os pacientes foi a recusa em submeterem-se a novo cateterismo (dois pacientes no grupo 1 e um paciente no grupo 2), mesmo tendo consentido previamente com o reestudo. A média dos intervalos de tempo para a realização do reestudo não diferiu significativamente entre os grupos [9,3 meses (DP 1,2 meses) versus 9,6 meses (DP 1,4 meses), respectivamente; $p=0,42$]. Conforme citado, a realização de angiografia coronária antes da época prevista pelo protocolo foi requerida em dois pacientes, hospitalizados por nova síndrome coronária aguda; estes eventos ocorreram cerca de um mês após o procedimento índice nos dois casos, o que permitiu o reestudo protocolar aos 9 meses.

No reestudo, a média dos diâmetros mínimos da luz foi significativamente maior no grupo SF [2,7 mm (DP 0,6 mm) versus 2,2 mm (DP 0,8 mm), $p=0,017$]. A média do percentual de estenose no local tratado e a perda tardia observada foram significativamente maiores no grupo 2 [10,1% (DP 9,8 %) versus 26,4% (DP 14,1 %) , $p<0,0001$ e 0,3 (DP 0,1 mm) versus 1,1 mm (DP 0,7mm) , $p<0,0001$].

Tabela 6 - Resultados da Angiografia Coronária Quantitativa pré- e pós-procedimento e no reestudo tardio

VARIÁVEIS [média (desvio-padrão) ou n (%)]	SF (n= 26 p)	SNF (n 26 p)	p
Angiografia tardia, meses (%)	9,3 (DP 1,2)	9,6 (DP 1,4)	0,42
Diâmetro de Referência, em mm	2,8 (DP 0,3)	3,1 (DP 0,4)	0,004
Extensão da lesão, em mm	14,1 (DP 3,0)	16,2 (DP 6,1)	0,12
Diâmetro mínimo da luz, em mm			
Pré-procedimento	0,73 (DP 0,2)	0,91 (DP 0,3)	0,02
Pós-procedimento	3,1 (DP 0,3)	3,3 (DP 0,3)	0,02
Reestudo tardio	2,7 (DP 0,6)	2,2 (DP 0,8)	0,017
Porcentual de estenose, em %			
Pré-procedimento	74,2 (DP 8,4)	71,6 (DP 9,0)	0,29
Pós-procedimento	3,3 (DP 2,1)	2,4 (DP 1,8)	0,10
Reestudo tardio	10,1 (DP 9,8)	26,4 (DP 14,1)	<0,0001
Mudanças na luz do vaso, mm			
Ganho agudo	2,3 (DP 0,2)	2,4 (DP 0,4)	0,27
Perda tardia	0,3 (DP 0,1)	1,1 (DP 0,7)	<0,0001
Reestenose angiográfica, n (%)	1 (4,2)	4 (16)	0,37

4.8 Análise pelo ultra-som intracoronário

O reestudo ultra-sonográfico foi obtido em 24 (92,3%) pacientes do grupo SF e em 25 (96,1%) pacientes do grupo SNF. As medidas do ultra-som intracoronário monocromático encontram-se na tabela 7. Antes do implante de stents, não foram detectadas diferenças estatísticas entre os

grupos no que se refere à extensão da lesão-alvo, à média dos diâmetros e áreas mínimas da luz e à carga de placa.

No reestudo tardio de 9 meses, as médias dos volumes da placa e do stent foram maiores no grupo SNF. Ademais, tanto o volume como o percentual de hiperplasia intimal foram significativamente maiores no grupo tratado com o stent Driver® [14 mm³ (DP 9,2 mm³) versus 60,8 mm³ (DP 32 mm³), $p < 0,0001$ e 8,2% (DP 7,6%) versus 31,9% (DP 12,9%), $p < 0,0001$, respectivamente) [Figura 7].

Tabela 7 - Resultados do ultra-som intracoronário pré- e pós-procedimento e no reestudo protocolar

VARIÁVEIS [média (desvio-padrão) ou n (%)]	SF (n=24)	SNF (n=25)	p
Pré-procedimento	(n=26)	(n=26)	
Extensão da lesão, em mm	15,6 (DP 4,1)	15,4 (DP 5,2)	0,89
Diâmetro mínimo da luz, em mm	1,67 (DP 0,3)	1,7 (DP 0,4)	0,76
Área mínima da luz, em mm ²	2,7 (DP 0,7)	2,9 (DP 1,4)	0,52
Carga de placa, %	81,3 (DP 4,7)	82,7 (DP 8,0)	0,44
Pós-procedimento	(n=26)	(n=26)	
Extensão do stent, em mm	17,7 (DP 3,4)	16,9 (DP 5,6)	0,54
Volume do vaso, em mm ³	346,6 (DP 105,5)	421,8 (DP 191,0)	0,08
Volume da placa, em mm ³	176,1 (DP 66,6)	227,2 (DP 104,1)	0,04
Volume do stent, em mm ³	167,7 (DP 47,6)	195,5 (DP 94,5)	0,19
Volume da luz, em mm ³	167,1 (DP 47,7)	195,8 (DP 93,4)	0,17
Reestudo tardio	(n=24)	(n=25)	
Volume do vaso, em mm ³	352,5 (DP 133,8)	425,1 (DP 165,5)	0,10
Volume da placa, em mm ³	183,1 (DP 75,3)	259,4 (DP 102,3)	0,005
Volume do stent, em mm ³	154,8 (DP 50,2)	205,1 (DP 82,1)	0,01
Volume da luz, em mm ³	161,6 (DP 63,5)	158,9 (DP 86)	0,90
Volume de hiperplasia intimal, mm ³	14,0 (DP 9,2)	60,8 (DP 32,0)	<0,0001
Porcentual de hiperplasia intimal, %	8,2 (DP 7,6)	31,9 (DP 12,9)	<0,0001

FIGURA 7. Histogramas representando o percentual de hiperplasia intimal de acordo com o stent implantado.

4.9 Avaliação pelo ultra-som com Histologia Virtual®

Os resultados do ultra-som com radiofrequência (Histologia Virtual®) estão na Tabela 8. Não foram detectadas diferenças em relação ao tipo de placa tratada, conforme a classificação proposta por Virmani e cols. e descrita em Métodos (figura 6): predominaram as lesões do tipo fibroateroma e fibroateroma calcificado.

A média dos percentuais dos componentes das placas também não diferiu entre os grupos. O tecido fibrótico foi o componente predominante [59,6 (DP 15,8%) do volume total das placas analisadas), e cerca de 20% do volume das lesões era composto por núcleo necrótico. Na Figura 8, estão representados a mediana e os intervalos interquartis do

porcentual volumétrico de cada um dos quatro componentes da placa aterosclerótica.

Tabela 8 - Características das placas ateroscleróticas à Histologia Virtual®

VARIÁVEIS	Total	SF	SNF	p*
[média (DP) ou n (%)]	(n=52 p)	(n=26)	(n=26)	
Tipo de placa ⁵⁸				
Fibrótica	8 (15,4)	2 (7,7)	6 (23,1)	0,12
Fibrocalcificada	3 (5,8)	1 (3,8)	2 (7,7)	
Fibroateroma	19 (36,5)	10 (38,5)	9 (34,6)	
Fibroateroma calcificado	13 (25)	10 (38,5)	3 (11,5)	
Fibroateroma de capa fina	9 (17,3)	3 (11,5)	6 (23,1)	
Porcentual (%)				
Fibrótico	59,6 (DP 15,8)	58,5 (DP 14,5)	60,7 (DP 16,8)	0,61
Fibrolipídico	7,6 (DP 8,2)	6,3 (DP 5,3)	8,3 (DP 9,5)	0,35
Cálcio	12,1 (DP 9,2)	13,0 (DP 8,7)	11,5 (DP 9,5)	0,55
Necrótico	20,7 (DP 12,7)	22,0 (DP 11,8)	19,6 (DP 13,2)	0,49

* análise comparativa entre os dois stents

FIGURA 8. Representação gráfica (mediana e intervalos interquartis) dos percentuais volumétricos de cada um dos componentes das placas ateroscleróticas tratadas.

4.10 Associação entre os componentes da placa à Histologia Virtual® e os achados da angiografia coronária quantitativa

Na Tabela 9, são demonstrados os resultados da correlação entre o percentual de volume dos quatro componentes da placa à Histologia Virtual® e os achados da angiografia quantitativa aos 9 meses. Não foi encontrada associação entre os componentes da lesão tratada com a magnitude da perda tardia ou com os diâmetros mínimos do lúmen no reestudo angiográfico.

Tabela 9 - Correlação entre os componentes das placas ateroscleróticas à Histologia Virtual® e os dados da angiografia coronária quantitativa, por ocasião do reestudo (n=49 p)

Componentes da placa*	DLM [†] tardio		Perda tardia	
	Coef. correlação, r	p valor	Coef. correlação, r	p valor
Fibrótico	0,04	0,79	0,088	0,56
Fibrolipídico	-0,134	0,37	0,164	0,28
Cálcio	0,009	0,95	-0,127	0,40
Necrótico	0,028	0,85	-0,117	0,44

*avaliado a partir dos seus percentuais do volume da placa

[†] diâmetro mínimo do lúmen

4.11 Associação entre os componentes da placa à Histologia Virtual® e a magnitude de hiperplasia intimal

Não foi observada associação entre os percentuais dos componentes fibrótico, fibrolipídico, cálcio e núcleo necrótico das lesões tratadas com a magnitude de crescimento de tecido neointimal intra-stent, conforme mensurado pelo ultra-som intracoronário. Na Tabela 10, encontram-se os resultados da análise de correlação nos 49 pacientes reestudados.

Nas Figuras 9 e 10, estão os gráficos de correlação entre os componentes da placa e o percentual de hiperplasia intimal, de acordo com o stent implantado. Novamente, não foi observada qualquer associação entre a composição da placa e a magnitude de hiperplasia intimal.

Tabela 10 - Correlação entre os componentes das placas ateroscleróticas à Histologia Virtual® e a magnitude de hiperplasia intimal (n=49)

Componentes da placa*	Volume de Hiperplasia Intimal		% Hiperplasia Intimal	
	Coef. correlação, r	p valor	Coef. correlação, r	p valor
Fibrótico	0,105	0,50	0,038	0,81
Fibrolipídico	0,003	0,98	0,109	0,49
Cálcio	(- 0,019)	0,90	(-0,073)	0,64
Necrótico	(- 0,12)	0,44	(-0,062)	0,69

*avaliados a partir dos seus percentuais do volume da placa

FIGURA 9. Gráficos de correlação entre os componentes da placa culpada e o percentual de hiperplasia intimal no grupo tratado com o stent Cypher®. A) componente fibrótico; B) componente fibrolipídico; C) cálcio; D) núcleo necrótico.

FIGURA 10. Gráficos de correlação entre os componentes da placa culpada e o percentual de hiperplasia intimal no grupo tratado com o stent Driver®. A) componente fibrótico; B) componente fibrolipídico; C) cálcio; D) núcleo necrótico.

4.12 Associação entre as características da lesão aterosclerótica à Histologia Virtual® com os níveis da proteína C-reativa de alta sensibilidade

Não foi observada associação entre os percentuais dos componentes da lesão aterosclerótica conforme os achados da Histologia Virtual™ e o marcador inflamatório proteína C-reativa de alta sensibilidade, dosado antes e 24 horas após a intervenção coronária percutânea. Na Figura 11,

encontram-se os gráficos de correlação entre os diferentes componentes da placa e os níveis da proteína C-reativa procedimento.

FIGURA 11. Gráficos de correlação entre os componentes da placa culpada e o nível basal de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR as PRÉ-ICP). A) componente fibrótico; B) componente fibrolipídico; C) cálcio; D) núcleo necrótico. ICP = intervenção coronária percutânea.

A variação entre o nível basal deste marcador inflamatório e o observado 24 horas após a intervenção foi definido como Δ (delta) de PCR, sendo calculado em cada paciente. Da mesma forma, não foi detectada correlação entre as variações individuais da proteína C reativa e os

componentes das placas tratadas (Figura 12). Adicionalmente, não foi encontrada associação entre os valores basais da proteína C-reativa com a magnitude hiperplasia intimal, ou mesmo correlação entre a variação de seus níveis pré- e pós-procedimento (Δ de PCR) com o resultado ultrassonográfico tardio ($r = -0,091$, $p = 0,63$) [figura 13].

FIGURA 12. Gráficos de correlação entre os componentes da placa culpada e a variação nos valores de proteína C-reativa de alta sensibilidade (pré- e pós-intervenção). A) componente fibrótico; B) componente fibrolipídico; C) cálcio; D) núcleo necrótico.

FIGURA 13. Gráfico de correlação entre o percentual de hiperplasia intimal observada no reestudo e a variação nos valores de proteína C-reativa de alta sensibilidade (pré- e pós-intervenção).

Os resultados principais desta investigação demonstram não haver correlação entre os constituintes da placa aterosclerótica culpada – identificados e quantificados pela Histologia Virtual® – com o volume absoluto e o porcentual de hiperplasia intimal observados ao ultra-som intracoronário aos 9 meses de evolução. Da mesma forma, não foi encontrada qualquer associação entre os componentes da placa tratada com os dados angiográficos tardios que expressam a reestenose. A ausência de correlação foi notada tanto nos pacientes tratados com stents farmacológicos como naqueles submetidos ao implante de stents não-farmacológicos.

5.1 Considerações Relacionadas ao Protocolo de Estudo

5.1.1 Seleção de Pacientes

A instabilização da doença arterial coronária abrange amplo espectro clínico e prognóstico. A nossa casuística, em particular, foi constituída por pacientes com síndrome coronária aguda de moderado risco clínico e reduzida complexidade angiográfica. É bem estabelecido, contudo, que as diferentes apresentações da síndrome coronária aguda convergem para um

mesmo substrato fisiopatológico: a rotura ou a erosão da placa aterosclerótica, com graus variáveis de trombose associada⁶⁰⁻⁶². Optou-se pela seleção de pacientes com síndrome coronária aguda principalmente pela maior perspectiva de se: 1) avaliar placas mais heterogêneas, no que se refere ao percentual relativo de seus componentes e 2) defrontar-se com lesões com maior conteúdo inflamatório ou necrótico.

Diversas pesquisas revelam que tais premissas encontram respaldo histopatológico, ou seja, a distribuição dos componentes da placa é de fato mais diversificada e a proporção do componente necrótico é significativamente maior em pacientes com síndrome aguda. Em estudo que avaliou as características das placas de pacientes falecidos por infarto agudo do miocárdio ou com morte súbita, maior percentual de núcleo necrótico foi observado nas lesões coronárias do grupo com infarto (16% versus 7%, $p < 0,01$)⁶³. Em série de Virmani et al. - também com pacientes acometidos por morte súbita -, demonstrou-se que o percentual de núcleo necrótico pode representar até 34%(DP 17%) do conteúdo da placa⁵⁸. Além disso, em pesquisas com amostras obtidas por aterectomia coronária, observam-se diferenças significativas nos componentes das placas de pacientes com síndrome aguda em comparação aos indivíduos com quadro estável, predominando naquelas lesões com maior percentual de núcleo necrótico⁴⁹.

Postula-se que o ultra-som intracoronário com radiofrequência também possa diferenciar melhor as lesões coronárias de pacientes com síndrome aguda, culpadas ou não pela instabilização. Rodriguez-Granillo et

al. demonstraram maior média porcentual de conteúdo necrótico nas lesões não-culpadas de pacientes com síndrome instável, do que nas placas ateroscleróticas de pacientes estáveis [12,26% (DP 7,0%) versus 7,4 (DP 5,5%), $p < 0,006$]⁶⁴. Em análise com 318 casos, Hong et al. relatam que a morfologia das placas culpadas de pacientes com quadro instável é distinta das lesões-alvo de pacientes estáveis⁶⁵: o núcleo necrótico no ponto de maior redução luminal é maior (33% versus 29%, $p = 0,015$) e o porcentual de tecido fibrolipídico é menor (5% versus 7%, $p = 0,020$), respectivamente. Por fim, em contradição com estes achados, Surmely et al. relatam que no local com menor diâmetro luminal, a área do componente fibrótico pode ser maior nas placas de pacientes com síndrome aguda do que em indivíduos estáveis [61,4% (DP 8,9%) versus 6,0% (DP 10,7%), $p = 0,034$]; as áreas de conteúdo necrótico seriam menores em lesões de pacientes com síndrome coronária aguda [6,8 % (DP 6,0%) versus 11,0% (DP 8,3%), $p=0,02$]⁶⁶.

Em nosso estudo, a maior parte das lesões culpadas foram classificadas como fibroateromas ou fibroateromas calcificados; contudo, grande variação de tipos de placa foi observada. Houve predomínio do componente fibrótico [59,6% (DP 15,8%)] e grande porcentual de núcleo necrótico [20,7% (DP 12,7%)] nas lesões analisadas.

5.1.2 Momento de realização da estratégia invasiva

As evidências mais atuais apontam que a implementação de estratégia invasiva em pacientes com síndrome coronária aguda sem supra

de ST e classificados como de moderado a alto risco associa-se à redução de eventos cardíacos adversos⁶⁷⁻⁷⁰. Contudo, o momento ideal para a realização da cinecoronariografia e, se indicada, da intervenção coronária percutânea, ainda não é bem estabelecido. Como benefícios potenciais da cinecoronariografia e intervenção precoces, ou seja, realizadas de 4 a 48 horas após a admissão, destaca-se a prevenção de eventos clínicos conseqüentes à oclusão evolutiva do vaso culpado, ou de isquemia miocárdica persistente a despeito de tratamento farmacológico (infarto com supra ST, disfunção ventricular esquerda, arritmias e óbito) - eventos passíveis de ocorrência enquanto se aguarda a cinecoronariografia. De outra forma, a realização da ICP após período de passivação com antitrombóticos e antiplaquetários poderia associar-se a menores índices de complicações peri-procedimento, como embolização distal de conteúdo necrótico, distúrbios de fluxo, trombose de stent e infarto do miocárdio. No maior estudo até então publicado a respeito desta questão (TIMACS - Timing of intervention in patients with acute coronary syndromes), 3031 pacientes com síndrome coronária aguda sem supra-desnívelamento do segmento ST foram encaminhados à cinecoronariografia nas primeiras 24 horas (média de 14 h) ou após 36 horas (média de 50 h)⁷⁰. Após 6 meses, os desfechos primários compostos de óbito, infarto e acidente vascular cerebral ocorreram em 9,7% dos pacientes randomizados para cinecoronariografia precoce e em 11,4% daqueles submetidos ao exame mais tardiamente (HR 0,85; IC 95% 0,68 a 1,06, p=0,15). Por outro lado, o composto de óbito, infarto e isquemia refratária – desfechos secundários - foi significativamente menos

freqüente no grupo submetido à cinecoronariografia precoce (9,6% versus 13,1%, HR *hazard ratio* 0,72 IC 95% 0,58 a 0,89, $p=0,002$). Adicionalmente, em análise pré-especificada, demonstrou-se que os pacientes com escore de risco GRACE>140 (ou seja, de risco ainda mais elevado) beneficiaram-se de cinecoronariografia e intervenção precoces, com redução significativa dos desfechos primários (HR 0,65; IC 95% 0,48 a 0,88, $p=0,01$). Neste estudo, a adoção de estratégia invasiva precoce não esteve associada à mais elevado risco de sangramentos maiores (3,1% vs 3,5%).

Em nossa casuística, os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia com intervalo de 6,1 dias (DP 1,8 dias) após o quadro clínico inicial de isquemia miocárdica. Este período é demasiadamente longo em relação ao recomendado pelas Diretrizes nacionais e internacionais (24 a 48 horas). De fato, é também superior ao praticado e oferecido aos pacientes que procuram primariamente o pronto-socorro da Instituição. Contudo, nesta investigação, a maior parte (73%) dos pacientes era proveniente de outros hospitais, tendo sido encaminhados para realização de cinecoronariografia alguns dias após o evento clínico inicial. Como depreende-se pelo protocolo, só então foram selecionados para a pesquisa. Além disso, e também de acordo com o protocolo descrito, as situações clínicas e/ou aspectos angiográficos que exigissem intervenção imediata (instabilidade clínica, angina refratária, fluxo coronário TIMI < 3) constituíam critérios de exclusão, o que nos permitia postergar a intervenção - visando a discussão detalhada com o paciente, assinatura de TCLE e randomização – sem que isto representasse risco adicional para o paciente. Assim, a

intervenção coronária foi realizada, em média, 1 a 2 dias após a cinecoronariografia, resultando em intervalo de 8,2 dias (DP 2,5 dias) entre o início de sintomas e o procedimento de revascularização.

5.1.3 Stents utilizados no tratamento percutâneo

Os pacientes foram tratados com o stent Cypher[®] (Cordis, Johnson & Johnson, EUA) ou com o stent Driver[®] (Medtronic Inc., EUA). A opção por estes dois modelos, em particular, como respectivos representantes da classe dos stents farmacológicos e não-farmacológicos, é justificada pelos seus bons resultados clínicos, expressos por menores taxas de reestenose angiográfica^{16,17,71-73} quando comparados aos seus pares comercialmente disponíveis nos anos de 2008 e 2009 (tabela 11).

Tabela 11 - Perda tardia e taxas de reestenose angiográfica intra-stent dos estudos primordiais e comparativos entre stents farmacológicos e não-farmacológicos (SIRIUS¹⁶, TAXUS IV¹⁷, SPIRIT FIRST⁷¹, ENDEAVOR II⁷²)

Estudo		Perda tardia, mm	Reestenose angiográfica, %
<i>Stents Farmacológicos</i>			
SIRIUS	Cypher [®]	0,17	3,2
TAXUS IV	Taxus [®]	0,39	5,5
SPIRIT I	Endeavor [®]	0,61	9,5
ENDEAVOR II	XIENCE V [®]	0,10	0
<i>Stents não-farmacológicos</i>			
SIRIUS	Bx-Velocity [®]	1,0	35,4
TAXUS IV	Express II [®]	0,92	24,4
SPIRIT I	Driver [®]	1,03	32,7
ENDEAVOR II	Multi-Link Vision [®]	0,84	26,9

5.1.4 O ultra-som intracoronário como marcador substituto de reestenose

Os resultados obtidos por métodos de imagem invasivos e não-invasivos têm sido freqüentemente utilizados em Cardiologia como desfechos primários em ensaios clínicos diversos. Assim, por exemplo, vários estudos avaliam a eficácia da intervenção coronária - comparativamente ao tratamento medicamentoso - em reduzir a isquemia miocárdica por meio dos resultados evolutivos e quantitativos da cintilografia miocárdica⁷⁴; do mesmo modo, diversas pesquisas utilizam o ultra-som intracoronário para investigar a regressão e/ou a progressão de placas ateroscleróticas frente ao tratamento com fármacos hipolipemiantes⁷⁵⁻⁷⁷.

No âmbito da Cardiologia Intervencionista, a incorporação das variáveis angiográficas como desfechos primários permitiu que se demonstrasse tanto a eficácia dos stents em reduzir a reestenose após o balão, quanto os benefícios dos stents farmacológicos em relação aos não-farmacológicos – mesmo em casuísticas pequenas^{10,14}. Posteriormente, diversos estudos randomizados vieram comprovar que tais achados encontravam importante correspondência clínica.

Comparado à angiografia quantitativa, o ultra-som permite a mensuração acurada das dimensões do vaso, da placa e do lúmen vascular; as mudanças ocorridas durante e após a intervenção coronária com implante de stents podem ser analisadas, e o tecido neointimal pode ser quantificado.

Assim, o uso do ultra-som intracoronário possibilita a redução adicional do tamanho da população que estatisticamente deveria ser investigada, para que um mesmo resultado angiográfico ou clínico possa ser demonstrado.

A utilização das variáveis do ultra-som intracoronário como desfechos substitutos é plenamente justificada e tem sido amplamente utilizada, e consubstanciam-se uma vez que: 1) há direta relação causal entre a hiperplasia intimal, a reestenose e suas conseqüências clínicas; 2) a magnitude da resposta neo-intimal guarda relação com a incidência de reestenose; 3) o próprio método utilizado para a mensuração da variável é objetivo e reproduzível. Além disso, a sua acurácia na quantificação da hiperplasia intimal é bem demonstrada, como em pesquisa com modelo animal conduzidas por Mehran et al., que encontraram forte correlação entre as medidas ultra-sonográficas de volume de hiperplasia intimal com aquelas obtidas com a análise histopatológica ($r=0,965$, $p<0,0001$)⁷⁸.

5.2 Considerações relacionadas aos resultados

5.2.1 Resultados clínicos precoces e tardios

A presente investigação não objetivou e, portanto, não tem poder estatístico adequado para a avaliação ou para a detecção de diferenças nos resultados clínicos gerais ou entre os grupos. Contudo, deve-se ressaltar que nenhum dos pacientes apresentou eventos clínicos adversos nos primeiros 30 dias após a intervenção. Esta observação é relevante, pois

além da ausência de óbito cardíaco ou infarto espontâneo na evolução, nenhum caso de infarto peri-procedimento foi detectado. A eficaz terapêutica antiplaquetária e antitrombótica administrada a todos os pacientes selecionados, aliada ao rigor técnico da intervenção, certamente contribuíram para estes bons resultados.

Em relação aos nossos resultados tardios, ocorreram apenas três revascularizações da lesão-alvo, sendo uma no grupo farmacológico e as duas outras no grupo não farmacológico. Estes novos procedimentos foram realizados após o reestudo protocolar de 9 meses, em pacientes que apresentavam-se com sintomas de isquemia miocárdica por ocasião do reestudo. Dois pacientes do grupo não-farmacológico e com reestenose angiográfica foram mantidos em tratamento clínico, em razão da ausência de sintomas e de provas funcionais indicadoras de isquemia.

5.2.2 Resultados angiográficos

Os resultados angiográficos tardios observados nesta investigação são compatíveis com as evidências disponíveis. A perda tardia e a taxa de reestenose encontradas no grupo tratado com o stent Cypher® [0,30 mm (DP 0,10 mm) e 4,2%, respectivamente] são semelhantes às relatadas, por exemplo, nos estudos SIRIUS¹⁶ e E-SIRIUS⁷⁹ [0,17 mm (DP 0,45 mm) e 3,2% e 0,20 mm (DP 0,38 mm) e 3,9%, respectivamente]. Em relação ao grupo tratado com o stent Driver®, a taxa de reestenose angiográfica foi de

16%, com perda tardia de 1,1 mm (DP 0,7 mm); tais resultados são também esperados e encontram amplo respaldo na literatura^{72,73}.

5.2.3 Correlação entre os achados da Histologia Virtual® e do ultrassom intracoronário tardio

O objetivo principal deste estudo foi avaliar se haveria alguma relação entre a composição da placa a ser tratada por meio do implante de stents e a ocorrência de reestenose. Vale destacar que não foi observada qualquer associação entre os percentuais dos componentes fibrótico, fibrolipídico, de cálcio ou do núcleo necrótico das lesões tratadas, conforme definidos pela Histologia Virtual®, com o grau de hiperplasia intimal avaliado aos 9 meses de evolução.

A ausência de correlação foi notada independentemente do tipo de stent utilizado. Mesmo no grupo submetido ao implante de stents não-farmacológicos – que cursam com crescimento mais acentuado de tecido neointimal e maiores taxas de reestenose -, a associação não foi demonstrada.

A originalidade de nossa pesquisa está, sobretudo em sua natureza prospectiva e randomizada entre stents farmacológicos e não-farmacológicos, e na utilização de um método de elevada acurácia para a avaliação da hiperplasia intimal. Nenhum estudo até o momento contemplou todas estas importantes peculiaridades. A literatura menciona apenas um estudo retrospectivo, não publicado, apresentado a congresso em 2010, que

avalia a relação entre os componentes da placa aterosclerótica e a hiperplasia intimal após o implante de stents farmacológicos, no qual a associação também não foi observada⁸⁰.

5.3 Proteína C-reativa, componentes da placa e reestenose

A análise da relação entre as características da lesão aterosclerótica com o marcador inflamatório proteína C-reativa - e deste com a ocorrência de reestenose - constituiu um dos objetivos secundários desta investigação.

Os resultados dos estudos que avaliam a associação entre o marcador inflamatório e a reestenose após stents não-farmacológicos não têm sido concordantes. Segev et al., em estudo com 216 pacientes, não encontraram correlação entre os níveis pré-procedimento e pós-procedimento de proteína C-reativa e a ocorrência de reestenose angiográfica⁸¹. Por outro lado, Dibra et al. analisaram os níveis de proteína C-reativa antes e após o implante de stents em grande coorte com 1800 pacientes: nenhuma associação pôde ser demonstrada entre os valores basais de PCR e os resultados angiográficos aos 6 meses⁸². Contudo, nesta mesma investigação, a diferença entre os níveis basais e o pico de proteína C-reativa após a intervenção relacionou-se significativamente à incidência de reestenose angiográfica. Em nosso meio, Caixeta et al. realizaram estudo com 40 pacientes submetidos ao implante de stents não-farmacológicos, nos quais dosagens seriadas de proteína C-reativa e outros marcadores inflamatórios foram obtidas⁸³. Os pacientes que evoluíram com reestenose

clínica eram aqueles que somente apresentavam maiores níveis de proteína C-reativa após 48 horas do procedimento (4,94 versus 1,84 mg/dl; $p=0.043$). Já Hoshida et al. demonstraram em pacientes com angina estável, que valores anormais de proteína C-reativa antes da intervenção coronária estariam associadas a maiores taxas de reestenose apenas nos pacientes que não usavam estatinas⁸⁴. Finalmente, em recente meta-análise envolvendo 2747 pacientes⁸⁵, a elevação dos níveis basais de proteína C-reativa foi preditora de reestenose angiográfica após o implante de stents não-farmacológicos (OR odds ratio 1,59, IC 95% 1,21 a 2,07, $p<0,01$).

Em contraste aos resultados algo contraditórios com os stents não-farmacológicos, os níveis de proteína C-reativa pré-procedimento não parecem prever a ocorrência de reestenose após o implante de stents farmacológicos, estes mais potentes em inibir a hiperplasia intimal que os não-farmacológicos. Park et al. não encontraram correlação entre a elevação do marcador inflamatório e a perda tardia aos 6 meses, em 1650 pacientes tratados com stents liberadores de sirolimus e paclitaxel⁸⁶. Gaspardone et al. avaliaram 160 pacientes tratados consecutivamente com stents com sirolimus, paclitaxel, dexametazona e stents não-farmacológicos; embora os níveis basais e após 48 horas da proteína C-reativa tenham sido similares entre os quatro grupos, a incidência de reestenose angiográfica –como esperado por efeitos dos instrumentais - foi significativamente menor no grupo tratado com stents com sirolimus e paclitaxel⁸⁷.

Como exposto, a maioria dos estudos que investigam a associação da proteína C-reativa com os resultados tardios da intervenção utilizam

como desfechos primários a ocorrência de reestenose clínica ou angiográfica. Poucas investigações, entretanto, foram conduzidas com o objetivo principal de avaliar o grau de hiperplasia intimal ao ultra-som intracoronário. Lasave e cols., de nosso grupo, em avaliação retrospectiva de uma coorte de 40 pacientes submetidos à intervenção com stents liberadores de zotarolimus, investigaram a existência de correlação entre os níveis basais de proteína C-reativa e o volume de hiperplasia intimal após 4 meses⁸⁸. Correlação positiva entre estes níveis e o volume hiperplasia foi encontrada ($r=0.64$, $p=0,001$), sem contudo observar-se qualquer impacto clínico desta associação. Em nosso estudo, mais atual e prospectivo, não foi identificada qualquer correlação entre os valores basais da proteína C-reativa - ou mesmo entre a variação de seus níveis pré- e pós-procedimento - com a magnitude de hiperplasia intimal, com os componentes da placa avaliados pela Histologia Virtual[®] ou com os eventos clínicos apurados tardiamente.

5.4 Limitações

Algumas das limitações deste estudo dizem respeito ao próprio método de imagem utilizado. Primeiramente, por tratar-se de tecnologia baseada nos princípios do ultra-som, a Histologia Virtual[®] apresenta resolução axial de 100 μm e resolução lateral de 250 μm , o que impede a detecção de placas com capa fibrótica fina ($< 65 \mu\text{m}$), apontadas como precursoras de eventos isquêmicos agudos e que poderiam relacionar-se

também à reestenose. Ademais, nem todos os componentes da placa são identificados pelo método: a presença de trombo intraluminal, por exemplo, não é contemplada pelos algoritmos de classificação contemporâneos. Assim, o tecido trombótico é classificado automaticamente como componente fibrótico ou fibrolipídico. Por este motivo, a observação de imagens sugestivas de trombo à angiografia (comuns nos pacientes com síndromes agudas) constitui um dos critérios de exclusão de nosso estudo.

Permanece controversa a suposta limitação da Histologia Virtual® em prover classificação tecidual em regiões da placa com grande deposição de cálcio. De forma similar ao ultra-som intracoronário convencional, a deposição não-confluente de cálcio não acarreta dificuldades na avaliação de tecidos mais profundos da placa. Por outro lado, a sua disposição confluyente e organizada pode reduzir a acurácia do método em reconhecer outros componentes, devido ao surgimento de sombra acústica.

Por fim, com já exposto, deve-se enfatizar este estudo teve como objetivo primário a análise de desfechos substitutos, e não tem poder estatístico adequado para a avaliação ou para a detecção de diferenças nos resultados clínicos entre os grupos.

5.5 Implicações clínicas

Nossos resultados não dão respaldo à utilização rotineira da Histologia Virtual® com a finalidade de caracterizar os componentes das placas antes da intervenção coronária com implante de stents, objetivando

afetar as taxas de reestenose e suas conseqüências clínicas (recorrência de sintomas, nova revascularização da lesão-alvo e infarto do miocárdio).

Naturalmente, os achados desta investigação não eliminam a potencial indicação deste promissor método nas inúmeras outras possibilidades em que vem sendo estudado, dentre os quais destacam-se o melhor entendimento evolução natural da doença coronária^{53,89}, os efeitos de terapias farmacológicas que visam a regressão ou estabilização de placas ateroscleróticas⁹⁰⁻⁹² e a correlação entre o tipo e a composição das lesões com os resultados das intervenções percutâneas^{50-52,93} ou mesmo cirúrgicas - conhecimentos que poderiam determinar impacto incontestado na prevenção de eventos cardíacos adversos⁹⁴.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo prospectivo e randomizado possibilitaram-nos chegar às seguintes conclusões:

- 1- Não há correlação entre o tipo e a composição da placa aterosclerótica definidos pela Histologia Virtual[®] e a magnitude da hiperplasia intimal observada após o implante de stents farmacológicos ou não-farmacológicos.
- 2- Não há correspondência entre os níveis basais do marcador inflamatório proteína C-reativa - ou mesmo entre a variação de seus níveis pré- e pós-intervenção - e a composição da placa aterosclerótica culpada em pacientes com síndrome coronária agudas.
- 3- Os resultados angiográficos tardios dos stents farmacológicos são superiores aos dos não-farmacológicos, e não são influenciados pelo tipo e composição das placas avaliadas pela Histologia Virtual[®].
- 4- Em que pese o reduzido número de pacientes com síndrome coronária aguda selecionada, baixa incidência de eventos cardíacos maiores foi observada, sendo semelhante entre os grupos.

ANEXO A Exemplos de achados angiográficos, ultra-sonográficos e da Histologia Virtual® de pacientes incluídos na pesquisa

Exemplo selecionado (#21). Masculino, 46 anos, internado com angina instável IIIB. Coronariografia demonstrou lesão severa na artéria descendente anterior. No canto superior direito, o ultra-som intracoronário monocromático revelou lesão com grande carga de placa e reduzida área luminal, com presença de cálcio superficial. À Histologia Virtual® (canto inferior direito), observa-se lesão predominantemente fibrótica, com componentes fibrótico (69,2% do volume total da placa), fibrolipídico (6%), cálcio (8,8%) e núcleo necrótico (16%).

continua

ANEXO A *conclusão*

Exemplo selecionado (#36). Masculino, 49 anos, internado com IAM sem supra ST. À cinecoronariografia, observou-se lesão ulcerada no 1/3 médio da artéria coronária direita. O ultra-som intracoronário convencional (canto superior direito) demonstrou lesão em segmento com remodelamento positivo imagem sugestiva de dissecação (seta). À Histologia Virtual™, observa-se placa predominantemente fibrótica, com componentes fibrótico predominante (50%), fibrolipídico (8%), cálcio (16%) e núcleo necrótico (26%).

ANEXO B Termo de consentimento livre e esclarecido na Utilização do Ultra-som Intracoronário com Radiofrequência (Histologia Virtual®) na identificação de lesões propensas à reestenose após o implante de stents

Pesquisador: Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira

Informações de Contato: 01150856079 / 50856075 / 50856315

INTRODUÇÃO:

O Sr. (a) está sendo convidado a participar do estudo clínico acima mencionado que está sendo conduzido pelo Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira. É importante que você leia e entenda perfeitamente esse documento que descreve o objetivo, os procedimentos, critérios, tratamentos padrão, benefícios, riscos, desconfortos e precauções associados ao estudo.

Sua participação nesse estudo é totalmente voluntária. Sua escolha em participar ou não do estudo não afetará seu futuro relacionamento com o seu médico e com o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Caso você decida participar, você tem total liberdade para retirar o seu consentimento e interromper sua participação nesse estudo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios que tenha direito. Caso você decida participar, você receberá uma cópia datada e assinada desse termo de consentimento e quaisquer outras informações relevantes.

Após ter compreendido do que se trata o estudo e caso o(a) Sr(a) concorde em participar dele, o(a) Sr(a) receberá uma cópia deste documento.

FUNDAMENTAÇÃO:

O seu médico lhe informou que uma das artérias apresenta um estreitamento significativo que torna difícil a chegada do sangue para o seu coração. Para se tratar este problema foi desenvolvido um método chamado angioplastia, que consiste na introdução de um stent dentro da artéria coronária, mantendo o vaso aberto (desobstruído) e aumentando o fluxo sanguíneo para o coração.

continua

ANEXO B *continuação*

O stent é um tubo feito de uma tela metálica que age como uma armação que mantém a artéria aberta. O stent é levado até a região estreitada da artéria utilizando um cateter, que quando o balão é inflado, o stent se expande e faz pressão contra as paredes da artéria para promover uma maior abertura e melhorar o fluxo do sangue. O balão é então removido, deixando o stent montado permanentemente no lugar.

Seu médico fará uso de técnicas de raio-x para implantar o stent na posição correta (ou seja, no segmento estreitado). O procedimento será registrado em filme e terá duração de aproximadamente 1h. Este filme feito durante o procedimento será encaminhado a um laboratório central no próprio hospital, onde será analisado, sem que sua identidade seja revelada.

A despeito das melhorias que o uso de stents trouxe ao procedimento da angioplastia, em cerca de 15 a 30% dos pacientes pode haver crescimento de um tecido fibroso dentro do stent nos 6 primeiros meses. Isso pode resultar em re-estreitamento significativo do vaso, podendo ter como consequência a volta das suas dores no peito. Os stents farmacológicos são usados para melhorar estes resultados. Ainda não dispomos de exames que possam identificar com precisão as lesões que estão mais propensas a desenvolver re-estreitamento no local tratado após alguns meses do procedimento.

OBJETIVO DO ESTUDO:

O propósito do estudo é avaliar por meio de um novo sistema já aprovado no Brasil, denominado ultra-som intracoronário com radiofrequência (Histologia Virtual®), a propensão da lesão que foi tratada por stents em desenvolver reestenose (re-estreitamento).

Serão convidados a participar deste estudo os pacientes que já se submeteram ao cateterismo (injeção de contraste nas artérias coronárias a partir de um cateter inserido na artéria da perna e levado através da artéria principal para o coração) e estão aguardando a realização de angioplastia coronária com colocação de stent.

continua

ANEXO B *continuação*

Este é um estudo que será realizado no próprio Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com inscrição de cinquenta e dois pacientes. A duração do estudo é de 1 ano e os pacientes vão retornar para a realização de um novo cateterismo 9 meses após a implantação do stent.

O QUE VAI ACONTECER DURANTE O ESTUDO?

Antes de ser convidado a participar deste estudo, seu médico verificou o filme feito durante o cateterismo (cinecoronariografia) e comprovou que o Sr. (a) possuía condições adequadas para ser incluído neste estudo.

Depois de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes vão realizar exames de sangue de rotina antes de serem submetidos à angioplastia . Antes do procedimento de desobstrução do vaso sanguíneo bloqueado, o(a) Sr(a) será aleatoriamente sorteado(a) (como numa loteria) para receber um dos dois tipos de stents mais utilizados: a) stent coronário farmacológico – no caso deste estudo com a liberação de um medicamento denominado sirolimus, que comprovadamente reduz as chances de um novo re-estreitamento do vaso; ou b) stent coronário não- farmacológico, que é o tipo de stent mais utilizado no Brasil.

O(a) Sr(a) não saberá qual tipo de stent está implantado. Somente depois que todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa tiverem completado seu acompanhamento de 12 meses, será informado ao(a) Sr(a) com qual tipo de stent o(a) Sr(a) foi tratado(a).

Tendo o Sr. (a) aceitado a participar do estudo, antes do procedimento da angioplastia o médico vai passar um pequeno fio e realizar o ultra-som intracoronário com radiofrequência na região do bloqueio na sua artéria. Isto se trata de uma pequena sonda de ultra-sonografia que passa por um pequeno fio-guia de modo a examinar a lesão do lado de dentro do vaso, fornecendo informações precisas do tipo de lesão que se está tratando. O ultra-som produz uma imagem quando reflete as ondas de som contra as paredes da artéria. É semelhante ao ultra-som usado para visualizar outras partes do corpo, e é usado com frequência nos procedimentos de angioplastia coronária com implante de stents.

continua

ANEXO B *continuação*

Após o ultra-som, o stent vai ser posicionado e um balão vai então ser insuflado para abrir o stent dentro do bloqueio. O(A) Sr(a) pode sentir alguma pressão ou dor torácica quando o balão for insuflado. A dor geralmente cede quando o balão é desinflado. Seu médico pode inserir um cateter com balão para dilatação adicional (usando o mesmo fio que foi usado para colocar o stent) e inflar o balão por diversas vezes para tentar expandir ainda mais o stent e reduzir o estreitamento. O procedimento da angioplastia coronária será semelhante ao que o Sr. fará se não estiver participando no estudo. No final do procedimento, os cateteres e o fio-guia são então removidos. Um pequeno tubo pode ser deixado na região da virilha (alto da perna) durante um período de 2 a 3 horas até seu médico decidir se este já deve ser removido.

O(A) Sr(a) vai ser monitorado(a) no hospital até sua alta. Os exames de sangue para verificar o nível das enzimas cardíacas e de outros marcadores bioquímicos serão realizados cerca de 24 horas após o procedimento. Além disso, exames de sangue como o hemograma e exames para verificar a função dos rins serão também realizados.

Depois do procedimento, o(a) Sr(a) vai ser orientado(a) a tomar medicamentos que inibem as plaquetas e servem para afinar o sangue: estes remédios serão a aspirina por tempo indeterminado e o clopidogrel por um período mínimo de 1 ano. Este é o tratamento de rotina para os pacientes que recebem stents. Os medicamentos serão fornecidos pela Instituição durante o estudo, sem que haja nenhum custo para o senhor.

Depois de sair do hospital o(a) Sr(a) será acompanhado pelo investigador do estudo, em consultas aos 30, 60, 180 e 360 dias depois da angioplastia, para verificar se o(a) Sr(a) está tendo qualquer problema. Durante um período de 2 a 3 meses, o revestimento interno da artéria vai crescer sobre o stent, e ele vai se tornar uma parte permanente de sua artéria.

Nove meses depois do procedimento, o(a) Sr(a) vai retornar para uma consulta com o coordenador do estudo. Nesta ocasião, o(a) Sr(a) vai realizar um novo eletrocardiograma e exames de sangue. Depois da consulta, o(a) Sr(a) vai repetir uma angiografia coronária (cateterismo). Isto é semelhante ao que foi feito antes da

continua

angioplastia. O(A) Sr(a) vai receber um anestésico local sobre a pele, na região superior da perna, e um pequeno tubo vai ser colocado na artéria. Os cateteres vão ser levados para o coração e o contraste vai ser injetado nas artérias coronárias para verificar se o estreitamento voltou. Todos os participantes inscritos também vão realizar um ultra-som intravascular durante o cateterismo. No final do procedimento, todos os fios-guia e cateteres serão retirados e o pequeno tubo vai ser retirado da artéria. O(A) Sr(a) ficará deitado(a) depois do procedimento e poderá voltar para casa mais tarde. Se o(a) Sr(a) não estiver disposto(a) a voltar para a angiografia e ultra-som de controle aos 9 meses, o(a) Sr(a) não deve participar deste estudo. Este procedimento só vai ser feito se o(a) Sr(a) fizer parte do estudo.

Algumas imagens de raios-X de sua angioplastia bem como da angiografia coronária de acompanhamento serão registrados em CD e enviadas para um laboratório central, para avaliar as alterações de re-estreitamento ocorridas no decorrer dos 9 meses sem que sua identidade seja revelada. Os dados obtidos destas imagens serão usados exclusivamente para os fins previstos neste protocolo de pesquisa.

QUAIS SÃO OS RISCOS E OS BENEFÍCIOS DE PARTICIPAR DO ESTUDO?

Como acontece em qualquer procedimento de implantação de stent (fazendo ou não parte do estudo) pode ocorrer a formação de coágulo no interior do stent, repetição da angiografia coronária e da angioplastia; infarto do miocárdio; ou óbito. Ademais, mesmo com uma implantação inicial bem sucedida, existe uma chance (15-30%) de ocorrer um novo estreitamento da área tratada durante os primeiros seis meses, na dependência dos fatores de risco que o(a) Sr(a) possui, e apesar da presença de medicamentos no stent. Isto pode exigir a realização de um novo tratamento, como a repetição da angioplastia ou uma cirurgia de ponte-de-safena; estes tratamentos podem ser necessários para fornecer um fluxo de sangue adequado para a porção do músculo cardíaco em risco devido ao re-estreitamento.

continua

ANEXO B *continuação*

A angioplastia coronária e a colocação de stent são procedimentos comuns, mas podem ocorrer complicações a qualquer momento. Entre as possíveis complicações, incluem-se:

- Infarto ou ataque cardíaco (1 a 3%)
- Laceração na artéria coronária (1 a 2%)
- Insucesso no implante do stent (1%)
- Insuficiência dos rins (2-3%)
- Reação alérgica ao contraste (0,05%)
- Sangramentos no local de inserção do cateter (2 a 3%)
- Derrame cerebral (0,5%)
- Óbito (0,05 a 0,1%)

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS:

A angioplastia coronariana e o implante de stent são alguns dos tratamentos disponíveis para abrir os estreitamentos e artérias que fornecem sangue para as paredes do coração. A abertura destes bloqueios melhora o fluxo de sangue para o músculo cardíaco. As finas estruturas de suporte do stent têm a intenção de reduzir a formação de tecido cicatricial que provoca um re-estreitamento dentro do stent, que é a causa mais comum de insucesso do procedimento com o stent a longo prazo.

Todas as consultas médicas, exames de laboratório, materiais e medicações utilizados no estudo não trarão nenhum custo para o(a) Sr(a), participante do estudo. Os custos do deslocamento para as finalidades do estudo serão reembolsados.

RESULTADOS DO ESTUDO:

Ao término do estudo, o(a) Sr(a) será informado(a) quando os resultados estarão disponíveis e como se informar sobre eles.

continua

INDENIZAÇÃO POR DANOS:

No caso de ocorrer um dano resultante da sua participação nesta pesquisa, os pesquisadores vão orientá-lo(a) para que obtenha o tratamento médico adequado.

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS:

Dentre os métodos alternativos para se tratar o estreitamento em sua artéria e suas consequências, encontram-se o tratamento com medicações, a realização de angioplastia com balão ou a cirurgia de ponte de safena (revascularização do miocárdio). Estas alternativas podem se aplicar ao seu caso, portanto antes de tomar uma decisão discuta com seu médico.

PARTICIPAÇÃO:

Sua participação nesta pesquisa é inteiramente voluntária (é de sua escolha) e o(a) Sr(a) pode se desligar a qualquer momento do estudo, sem que isto afete seu atendimento médico ou seu tratamento.

O(A) Sr(a) será avisado de qualquer nova informação ou descoberta que seja capaz de influenciar sua saúde ao continuar a participar desta pesquisa. É também possível que seu médico suspenda sua participação no estudo, caso acredite que esta não seja a melhor opção para o seu bem-estar. Se o(a) Sr(a) se desligar do estudo, será solicitado(a) a realizar uma consulta final para a sua segurança.

CONFIDENCIALIDADE:

Os registros médicos que possam identificá-lo serão mantidos sob sigilo, conforme exigido por lei. Os regulamentos internacionais fornecem proteção para sua privacidade, segurança e acesso autorizado. Exceto quando mencionado neste consentimento, você não será identificado por seu nome, número de RG, endereço, número de telefone ou qualquer outro identificador pessoal direto nos registros do estudo.

INFORMAÇÕES GERAIS:

continua

ANEXO B conclusão

Se o(a) Sr(a) tiver qualquer dúvida sobre este estudo ou se apresentar qualquer problema clínico, por favor, entre em contato com o pesquisador do estudo ou procure o Ambulatório de Angioplastia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Sua família também é bem-vinda e aconselhada a participar das consultas médicas referentes ao estudo. Os dados para contato são: Av: Dr. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera, CEP: 04012-180, São Paulo – SP, telefone 11-5085 6075 ou 6079.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO:

Recebi explicações sobre o objetivo do presente estudo, os procedimentos a serem cumpridos, bem como os riscos e benefícios decorrentes da participação no estudo. Tive a oportunidade de esclarecer as dúvidas que tive e minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Foi-me indicado com quem deverei entrar em contato caso tenha outras dúvidas. Li este termo de consentimento e concordo em participar deste estudo, estando ciente ainda de que poderei me retirar do estudo a qualquer momento, sem afetar meus cuidados médicos futuros. Fui informado que receberei uma cópia assinada deste termo de consentimento.

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Data

Horário:

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Data

Horário:

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update. Dallas, TX. American Heart Association. Available from: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1265665152970DS-3241%20HeartStrokeUpdate_2010.pdf
2. Ministério da Saúde/SVS. Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/CGI/idb2006/matriz.htm>
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.
4. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1319-25.

5. Mehta, SR, Cannon, CP, Fox, KA, Wallentin R, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23):2908-17.
6. Anderson, J, Adams, C, Antman, E, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):e1-e157.
7. Sousa AGMR. Evolução da penetração dos stents farmacológicos na América Latina segundo o registro SOLACI 2005-2007. Disponível no site www.solaci.org.
8. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong SC, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94(1):35-43.
9. 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. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-95.

10. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331(8):496-501.
11. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomised comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*. 1998; 352(9129):673-81.
12. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6):1428-36.
13. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12):2082-9.
14. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al . Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional ultrasound study. *Circulation* 2001; 103(2):192-5.

15. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE , Fajadet J, Hayashi EB, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1773-80.
16. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1315-23.
17. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3):221-31.
18. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Einsenberg MJ. A hierarchical bayesian meta-analysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364(9434):583-91.
19. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation on complex patients. *Circulation* 2004; 109(11):1366-70.

20. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008; 358(4):342-52.
21. Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneu B, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6):1569-76.
22. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare-metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151(6):1260-4.
23. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK et al. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2002;89(5):491-4.
24. Schwartz RS, Holmes Jr DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(5):1284-93.
25. Nikol S, Huehns TY, Hofling B. Molecular biology and post-angioplasty restenosis. *Atherosclerosis.* 1996;123(1-2):17-31.

26. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BElgian NEtherlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(4):1067-74.
27. Mercado N, Boersma E, Wijns W, Gersh BJ, Morillo CA, de Valk V, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(3):645-52.
28. Goldberg SL, Loussararian A, De Gregorio J, Di Mario C, Albiero R, Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(4):1019-25.
29. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J.* 2000; 21(21):1739-49.
30. Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Regar E., Serruys PW. Virtual histology and optical coherence tomography: from research to a broad clinical application. *Heart* 2009; 95(16):1362-74.

31. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002; 22(11):1769-76.
32. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, O Bramwell, H Wu, and MB Leon. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(1):224-30.
33. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(5):1512-21.
34. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider RN, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104(9):992-7.
35. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycs S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000; 21(14):1152-8.

36. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J et al. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(1):18-23.
37. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Bacchi-Reggiani et al. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9-month mortality after coronary angioplasty for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2005; 112(15):2332-8.
38. Serrano CV Jr, Ramires JA, Venturinellie, Arie S, D'Amico E, Zweier JL et al. Coronary angioplasty results in leucocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(6):1276-83.
39. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stents in humans. *Circulation* 2002; 105(25):2974-80.
40. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99(1):44-52.

41. Yock PG, Johnson EL, Linker DT. Intravascular ultrasound: development and clinical potential. *American Journal of Cardiac Imaging* 1988; 2:33,185-93.
42. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91(6):1676-8.
43. Maehara A, Mintz GS and Weissman NJ. Advances in intravascular imaging. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(5):482-90.
44. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95(7):1791-8.
45. Nair A, Klingensmith JD, Vince DG. Real-time plaque characterization and visualization with spectral analysis of intravascular ultrasound data. *Stud Health Technol Inform*. 2005;113:300-20.
46. García-García HM, Mintz GS, Lerman A, G Vince, Margolis P, Morel MA, et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention* 2009; 5(2):177-89.

47. Shin ES, Garcia-Garcia HM, Garg S, Serruys PW. A comparison between plaque-based and vessel-based measurement for plaque component using volumetric intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010 Sep 11. [Epub ahead of print]
48. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106(17):2200-6.
49. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(12):2405-12.
50. Kawaguchi R, Oshima S, Jingu M, Tsurugaya H, Toyama T, Hoshizaki H, et al. Usefulness of Virtual Histology intravascular ultrasound to predict distal embolization for ST-segment elevation myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(17):1641-6.

51. Ohshima K, Ikeda S, Watanabe K, Yamane K, Izumi N, Ishibashi K, et al. Relationship between plaque composition and no-reflow phenomenon following primary angioplasty in patients with ST-segment elevation myocardial infarction-Analysis with virtual histology intravascular ultrasound. *J Cardiol*. 2009;54(2):205-13.
52. Nakamura T, Kubo N, Ako J, Momomura S. Angiographic no-reflow phenomenon and plaque characteristics by virtual histology intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2007; 20(5):335-9.
53. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al for the PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364(3):226-35.
54. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al, editores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6 Supl 1): 1-58.

55. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2008;117(2):261-95.
56. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26(8):804-47.
57. Mintz G, Nissen SE, Anderson W, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1478-92.
58. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5):1262-75.

59. 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.
60. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83(3):361-6.
61. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104(3):365-72.
62. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917):868-74.
63. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, Roberts WC. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation* 1989; 80(6):1747-56.
64. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Valgimigli M, van Mieghem CA, Regar E, de Feyter PJ, et al. Coronary plaque composition of nonculprit lesions, assessed by in vivo intracoronary ultrasound radio frequency data analysis, is related to clinical presentation. *Am Heart J*. 2006 May;151(5):1020-4.

65. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Lee JW, Park JH, Park DW, et al. A three-vessel virtual histology intravascular ultrasound analysis of frequency and distribution of thin-cap fibroatheromas in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2008;101(5):568-72.
66. Surmely JF, Nasu K, Fujita H, Terashima M, Matsubara T, Tsuchikane E, et al. Coronary plaque composition of culprit/target lesions according to the clinical presentation: a virtual histology intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J* 2006;27(24):2939-44.
67. Neumann, FJ, Kastrati, A, Pogatsa-Murray, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HPG, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593.
68. de Winter, RJ, Windhausen, F, Cornel, JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095.

69. Montalescot, G, Cayla, G, Collet, JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 302(9):947-547.
70. Mehta, SR, Granger, CB, Boden, WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360(21):2165-75.
71. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2005;1(1):58-65.
72. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Münzel T, et al. ENDEAVOR II Investigators. 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.
73. Sketch MH Jr, Ball M, Rutherford B, Popma JJ, Russel C, Kereiakes DJ, et al. Evaluation of the Medtronic (Driver) cobalt-chromium alloy coronary stent system. *Am J Cardiol* 2005;95(1):8-12.

74. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini J, Hayes SW, Hartigan PM. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
75. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, Wang C, Wolski K, Lin S, et al. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial. *Circulation*. 2006 Jun 20;113(24):2826-34.
76. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556-65.
77. Böse D, von Birgelen C, Erbel R. Intravascular ultrasound for the evaluation of therapies targeting coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007 Mar 6;49(9):925-32.
78. Mehran R, Mintz GS, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Brahimi A, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Validation of the in vivo intravascular ultrasound measurement of in-stent neointimal hyperplasia volumes. *J Am Coll Cardiol* 1998 32(3):794-9.

79. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al, for the E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-9.
80. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ma EH, Ko JS, Lee MG, et al Coronary plaque components assessed by virtual histology-intravascular ultrasound are not associated with neointimal hyperplasia in patients who underwent drug-eluting stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:A196.E1835.
81. Segev A, Kassam S, Buller CE, Lau HK, Sparkes JD, Connely PW, et al. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Eur Heart J* 2004;25: 1029–35.
82. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J et al. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 2005;150: 344-50.

83. Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA, Serrano CV Jr, Petriz JL, Da Luz PL. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(4):500-7.
84. Hoshida S, Nishino M, Takeda T, Tanouchi J, Yamada Y, Hori M. A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis* 2004;173:285–90.
85. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, Liuzzo G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med* 2008;9:156–65.
86. Park DW, Lee CW, Yun SC, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, et al. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2007; 93:1087–92.
87. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:515-8.

88. Lasave LI, Abizaid AC, Paiva e Maia J, de Ribamar-Costa J, Feres F, Mattos LA, et al. Asociación entre la concentración plasmática de proteína C-reactiva y el volumen de hiperplasia neointimal em pacientes tratados con implante de stent con liberación de zotarolimus. Análisis volumétrico con ultrasonido intracoronario tridimensional. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:923-31.
89. Missel E, Mintz GS, Carlier SG, Qian J, Shan S, Castellanos C, et al. In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men: results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(17):2141-7.
90. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:689-96.
91. Hong M-K, Park D-W, Lee C-W, et al. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:679-88.

92. Samady H, McDaniel MC. Can statins alter coronary plaque composition assessed by radiofrequency backscatter intravascular ultrasound? *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Jul;2(7):697-700.
93. Kawamoto T, Okura H, Koyama Y, Toda I, Taguchi H, Tamita K, Yamamuro A, Yoshimura Y, Neishi Y, Toyota E, Yoshida K. The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1635-1640.
94. Sangiorgi GM, Clementi F, Cola C, Biondi-Zoccai G. Plaque vulnerability and related coronary event prediction by intravascular ultrasound with virtual histology: "it's a long way to tipperary"? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Aug 1;70(2):203-10.