

## Métodos por Imagem da Aterosclerose em Estudos de Progressão/Regressão: Marcador Substituto ou Janela Direta para o Processo Patológico da Aterosclerose?

*Atherosclerosis Imaging in Progression/Regression Trials: Surrogate Marker or Direct Window into the Atherosclerotic Disease Process?*

Paul Schoenhagen e E. Murat Tuzcu

Cleveland Clinic, Imaging Institute and Heart & Vascular Institute, Cleveland - USA

### Siglas

- DAC - doença arterial coronariana
- RMI - revascularização miocárdica
- EIMC - espessura das camadas íntima e média da carótida
- RMC - ressonância magnética cardiovascular
- TC - tomografia computadorizada
- ATC - angiotomografia computadorizada
- TCFE - tomografia computadorizada por feixe de elétrons
- MEE - membrana elástica externa
- DMF - dilatação mediada por fluxo
- EIM - espessura das camadas íntima e média
- USIV - ultrassonografia intravascular
- TCMD - tomografia computadorizada por multidetector
- IM - infarto do miocárdio
- RM - ressonância magnética
- ICP - intervenção coronária percutânea
- CGQ - coronariografia quantitativa
- ARF - análise de rádio-freqüência

### Resumo

A DAC continua sendo uma das principais causas globais de morbimortalidade. Programas amplos de desenvolvimento de drogas para novas estratégias de tratamento medicamentoso freqüentemente utilizam estudos com desfechos de mortalidade/morbidade tradicionais e outros com desfechos substitutos. Essa abordagem paralela permite uma avaliação da eficácia vários anos antes dos dados de estudos com

desfechos clínicos estarem disponíveis. Vários marcadores imagenológicos de aterosclerose foram introduzidos nessas estratégias de desenvolvimento de drogas, incluindo angiografia, ultrassonografia de carótida, USIV, RM e TC. Esta revisão discutirá a situação atual dos métodos por imagem da aterosclerose como um desfecho em estudos de progressão/regressão, com ênfase em dados baseados em evidências. Além de uma discussão sobre os resultados das modalidades de métodos por imagem individuais, serão apresentados os dados que têm surgido comparando as diferentes modalidades e abordagens.

### Introdução

A doença cardiovascular aterosclerótica continua sendo uma das maiores causas globais de morbimortalidade<sup>1</sup>. A aterosclerose subclínica se desenvolve e progride insidiosamente ao longo de muitas décadas antes de repentinamente causar manifestações clínicas<sup>2</sup>. O desafio clínico continua sendo identificar e modificar o processo patológico em seus estágios subclínicos iniciais. Estratégias atuais de abordagem global da redução de risco incluindo dieta, exercícios físicos e intervenção farmacológica reduzem o risco cardiovascular, mas não evitam um número significativo de eventos cardiovasculares com risco à vida. Para que haja progressos adicionais serão necessários: um diagnóstico mais precoce, melhor compreensão da predisposição genética<sup>3,4</sup> e o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas a fim de modificar a progressão da doença. Os novos tratamentos requerem prova conclusiva de eficácia em estudos com desfechos de mortalidade/morbidade tradicionais com grandes populações de pacientes e acompanhamento por longo prazo. Entretanto, programas amplos de desenvolvimento de drogas atuais freqüentemente utilizam estudos clínicos adicionais com desfechos/biomarcadores substitutos da evolução da doença. Essa abordagem paralela permite a avaliação da eficácia dos novos tratamentos vários anos antes de os dados de estudos com desfechos clínicos estarem disponíveis<sup>5,6</sup>. O exemplo mais bem estabelecido é o papel do LDL como substituto em estudos de intervenção farmacológica.

Na última década, o uso de marcadores imagenológicos vem sendo introduzido nessas estratégias de desenvolvimento de drogas<sup>7,8</sup> (Figura 1, Tabela 1). Desfechos imagenológicos incluem alterações na estenose luminal avaliada por angiografia, espessura das camadas íntima e média da carótida através de ultrassonografia, conteúdo de cálcio

### Palavras-chave

Aterosclerose, diagnóstico por imagem, doença das coronárias, avanço da doença.

### Correspondência: Paul Schoenhagen •

Cleveland Clinic, Imaging Institute and Heart & Vascular Institute, 9500 Euclid Avenue, Desk HB-6, 44195, Cleveland - USA

E-mail: schoenp1@ccf.org

Artigo recebido em 01/07/08; revisado recebido em 03/07/08; aceito em 03/07/08.

## Artigo de Revisão

coronariano avaliado por tomografia computadorizada e volume do ateroma coronariano através de ultrassonografia intravascular. Abordagens recentes avaliam a função endotelial, a composição da placa e as imagens através de novas modalidades não invasivas que incluem TC e RM.

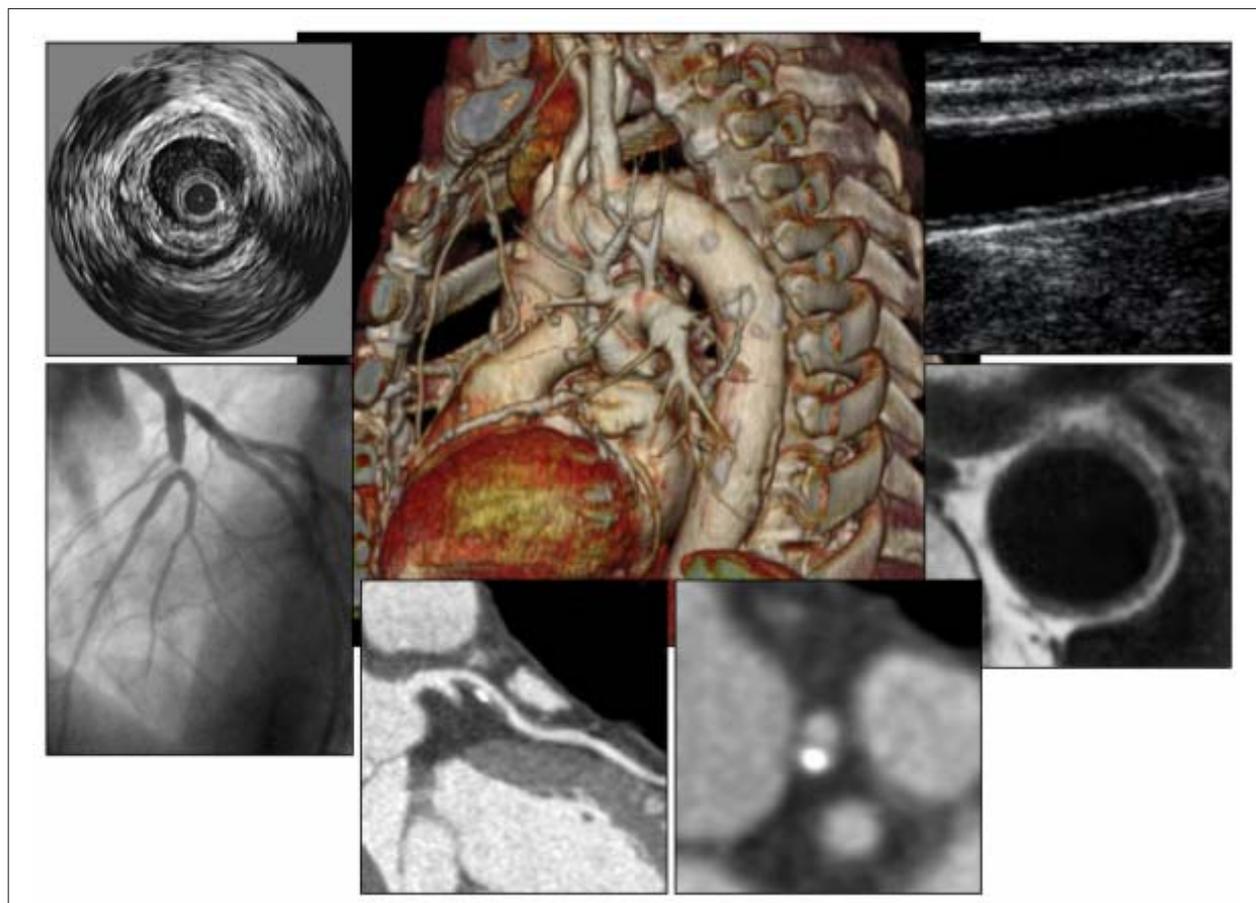
Esses exames medem uma grande variedade de características da anatomia e fisiologia vascular, sendo que todas refletem o processo patológico da aterosclerose, a progressão/regressão, e a estabilidade da placa. No entanto, a correlação dessas abordagens entre si não é completamente compreendida. Esta revisão discutirá a situação atual dos métodos por imagem da aterosclerose como um desfecho em estudos de progressão/regressão, com ênfase em dados baseados em evidências. Além de uma discussão sobre os resultados das modalidades de métodos por imagem individuais, serão apresentados os dados que têm surgido comparando as diferentes modalidades e abordagens.

### Métodos por imagem da aterosclerose e estenose luminal

A doença coronariana pode ser descrita pelas alterações da parede arterial e pelo estreitamento luminal associado. Após

a introdução da coronariografia, o estudo quantitativo por imagem da luz coronariana tem sido a primeira abordagem dos métodos por imagem da aterosclerose. Com base em extensos dados em várias populações de pacientes, ficou bem estabelecido que a evolução da doença determinada angiograficamente reflete o prognóstico clínico<sup>9,10</sup>. Os resultados de estudos angiográficos multicêntricos seriados durante o tratamento para modificar os lípides demonstraram que a alteração na estenose luminal é um marcador substituto válido para risco cardiovascular<sup>11-15</sup>. Essa experiência está resumida em uma meta-análise de estudos de CGQ descrevendo os dados de um total de 3674 pacientes portadores de coronariopatia tratados com diferentes classes de medicamentos<sup>16,17</sup>. Uma pequena redução na progressão da estenose média do diâmetro proximal correspondeu a uma redução significativa na taxa de eventos nesses estudos.

Embora esses dados com coronariografia demonstrem uma associação entre a progressão da aterosclerose, as dimensões da luz e o risco de eventos cardiovasculares, a evolução na compreensão da aterogênese tem demonstrado limitações fundamentais da "luminografia"<sup>2,18</sup>. Estágios subclínicos iniciais das placas coronarianas evoluem ao longo de décadas dentro da parede arterial que, inicialmente, se expande para



**Fig. 1** - A aterosclerose é uma doença sistêmica que afeta toda a árvore arterial; No centro da figura é mostrada uma imagem torácica gerada por volume; Pode-se visualizar a aorta torácica ascendente e descendente, o arco aórtico com os ramos do arco e artérias coronárias; Começando pelo painel superior esquerdo e continuando no sentido anti-horário, são mostrados uma imagem da artéria coronária por USIV, uma coronariografia, uma angiotomografia de coronária e seu corte transversal, uma imagem transversal da aorta descendente por RM e uma imagem da EIMC.

Tabela 1 - Visão geral das modalidades de exames de imagem de aterosclerose atuais

	Luz	Carga da placa	Composição da placa	Desfecho estabelecido	Comentário
Angiografia	EM	-	-	alteração na luz	
Escore de cálcio por TC	-	S	-/+	-	
EIMC	+	EM	+	alteração na espessura da parede	carótida
USIV	+	EM	+/-	alteração na carga da placa	
USIV/ARF	+/-	+	+	-	
TC	+	+	+	-	
RM	+	S	+	-	carótida aorta
Reatividade vascular	-	-	-	-	Função vascular

S - estudos seriados; EM - estudos seriados multicêntricos

fora (remodelamento positivo)<sup>19,20</sup>. Esse processo permite a acomodação da placa em crescimento preservando-se a luz. Conseqüentemente, os estágios iniciais da aterosclerose coronariana não são angiograficamente detectáveis, ou são subestimados em comparação aos estudos anatomopatológicos post-mortem<sup>21</sup>. Embora as lesões com remodelamento positivo possam ter um efeito estenótico mínimo, demonstrou-se que essas placas estão significativamente associadas a síndromes coronarianas agudas<sup>22,23</sup>. As imagens da luz também ficam prejudicadas quando há segmentos longos acometidos difusamente pelas alterações ateroscleróticas, uma vez que a detecção angiográfica de estenose se baseia na comparação com um segmento de referência normal<sup>24</sup>.

## Métodos por imagem da aterosclerose e carga da placa

Essas limitações têm sido o fundamento para o estudo de imagens da parede vascular através de modalidades invasivas, especificamente a USIV, e não invasivas incluindo o escore de cálcio por TC e EIMC. Os dados obtidos através dessas modalidades estão resumidos nos parágrafos que se seguem.

### Escore de cálcio por TC

A tomografia computadorizada sem administração de contraste permite a quantificação da calcificação coronariana, que é um sinal patognomônico de aterosclerose crônica. A quantidade total de cálcio na árvore coronariana pode ser medida através de vários algoritmos de escore de cálcio<sup>25-27</sup>. A maioria dos dados foi coletada através de TCFE, mas o TCMD surgiu recentemente como uma alternativa<sup>28</sup>.

Está bem documentada a associação entre os fatores de risco convencionais para doença coronariana e o escore de cálcio. Num estudo com 30.908 indivíduos assintomáticos com idade entre 30 e 90 anos, os fatores de risco clínico convencionais mostraram-se significativamente associados à presença de cálcio coronariano detectável<sup>29</sup>. O escore médio de cálcio aumentou proporcionalmente ao número de fatores de risco para DAC. Na análise de regressão logística (multivariada) ajustada para idade, o tabagismo e antecedentes de hipercolesterolemia, diabetes e hipertensão mostraram-se, cada um, significativamente associado a escores de cálcio de leve a alto.

O valor preditivo do escore de cálcio geral para eventos coronarianos futuros está bem estabelecido, tendo sido demonstrado um valor adicional desses escores na avaliação do risco clínico em grupos de pacientes selecionados com risco intermediário<sup>30-33</sup>. Em um estudo, 10.377 indivíduos assintomáticos foram acompanhados para que fossem desenvolvidos modelos multivariáveis ajustados ao risco que incluam fatores de risco e escores de cálcio coronariano para prever mortalidade de todas as causas<sup>32</sup>. Durante um seguimento médio de cinco anos, a taxa de mortalidade foi de 2,4%. Em um modelo ajustado para o risco ( $p < 0,001$ ), o cálcio coronariano foi um preditor independente de mortalidade ( $p < 0,001$ ). A sobrevivência em cinco anos ajustada para o risco foi de 99,0% para um escore de cálcio menor ou igual a 10, e de 95,0% para um escore maior que 1.000 ( $p < 0,001$ ). Pela curva ROC (*receiver operating characteristic*), o índice de concordância aumentou de 0,72 para fatores de risco cardíaco isoladamente para 0,78 ( $p < 0,001$ ) quando o escore de cálcio foi acrescentado a um modelo multivariado para previsão de morte.

Um estudo observacional prospectivo com 1312 adultos assintomáticos com fatores de risco coronarianos avaliou se o escore de cálcio (ECAC) em conjunto com a avaliação de risco clínico (Escore de Risco de Framingham, ERF) fornecia informações prognósticas superiores a qualquer dos métodos isoladamente<sup>33</sup>. Os participantes foram submetidos ao escore de cálcio e contatados anualmente. Durante uma mediana de 7,0 anos de seguimento, 84 pacientes apresentaram infarto do miocárdio (IM) ou morte cardiovascular; 70 pacientes morreram de qualquer causa. Comparado a um ECF menor que 10%, um ECF maior que 20% mostrou-se capaz de prever o risco de morte por coronariopatia ou IM (razão de risco [RR] 14,3;  $p = 0,009$ ). Comparado a um ECAC de zero, um ECAC maior que 300 foi preditivo (RR 3,9;  $p < 0,001$ ). Entre as categorias de ERF, o ECAC foi preditivo de risco entre pacientes com um ERF maior que 10% ( $p < 0,001$ ), mas não entre aqueles com um ERF menor que 10%.

Embora seja preditivo de risco, o cálcio não localiza as placas suscetíveis à ruptura. As lesões com alto grau de estenose que causam angina pectoris estável crônica freqüentemente mostram calcificações densas. Em contraste, lesões culpadas de alto risco que causam eventos coronarianos agudos são freqüentemente não calcificadas ou minimamente

## Artigo de Revisão

calcificadas e podem não ser refletidas pelo escore de cálcio<sup>34</sup>. O modo como a estabilização das placas afeta a calcificação de lesões individuais durante a progressão/regressão também não é bem compreendido, sendo inconclusivos os resultados de estudos tomográficos que examinaram as alterações dinâmicas do escore do volume de cálcio durante o tratamento medicamentoso<sup>35-38</sup>.

Em um estudo retrospectivo, 149 pacientes sem antecedente de coronariopatia foram submetidos ao escore de cálcio inicialmente e após um período mínimo de 12 meses<sup>36</sup>. Foi iniciado tratamento com estatinas em 105 pacientes (70%) a critério do médico que os encaminhou. Durante o seguimento, foi observada uma redução líquida no escore do volume de cálcio apenas nos 65 pacientes tratados cujos níveis finais de LDL foram menores que 120mg/dL (variação média  $[\pm DP]$  do escore,  $-7 \pm 23\%$ ;  $p=0,01$ ). Os pacientes não tratados apresentaram um nível médio de colesterol LDL de pelo menos 120mg/dL e no período de seguimento apresentaram um aumento líquido significativo no escore médio do volume de cálcio (alteração média,  $+52 \pm 36\%$ ;  $p<0,001$ ). Os 40 pacientes tratados que tinham níveis médios de colesterol LDL de pelo menos 120mg/dL apresentaram um aumento mensurável no escore médio de volume de cálcio ( $25 \pm 22\%$ ,  $p<0,001$ ), embora menor que o observado em pacientes não tratados.

Em um estudo de coorte com 66 pacientes apresentando colesterol LDL  $> 130$ mg/dL e que não faziam uso de hipolipemiantes, realizou-se TC no início e após um intervalo médio de 14 meses<sup>37</sup>. A seguir, foi iniciado tratamento com cerivastatina (0,3mg/dia). Após 12 meses de tratamento, foi realizada uma terceira TCFE. As calcificações coronarianas foram quantificadas através de um escore volumétrico. O tratamento com cerivastatina reduziu o nível médio de colesterol LDL de  $164 \pm 30$  para  $107 \pm 21$ mg/dL. O volume calcificado mediano foi de  $155 \text{ mm}^3$  (variação de 15 a 1849) no início,  $201 \text{ mm}^3$  (19 a 2486) após 14 meses sem tratamento, e  $203 \text{ mm}^3$  (15 a 2569) após 12 meses de tratamento com cerivastatina. O aumento absoluto anual médio no cálcio coronariano foi de  $25 \text{ mm}^3$  durante o período sem tratamento contra  $11 \text{ mm}^3$  durante o período de tratamento ( $p=0,01$ ). O aumento relativo anual médio no cálcio coronariano foi de 25% durante o período sem tratamento contra 8,8% durante o período de tratamento ( $p<0,0001$ ). Em 32 pacientes com um nível de colesterol LDL  $< 100$ mg/dL durante o tratamento, a alteração mediana relativa foi de 27% durante o período sem tratamento contra -3,4% durante o período de tratamento ( $p=0,0001$ ). Aliás, a cerivastatina foi retirada do mercado devido à associação com rabdomiólise.

Em um estudo multicêntrico randomizado, 471 pacientes sem antecedente de coronariopatia, mas apresentando fatores de risco cardiovasculares foram randomizados para receber 80 mg ou 10 mg de atorvastatina por dia durante 12 meses<sup>38</sup>. Durante os 12 meses de tratamento com o medicamento, o colesterol LDL diminuiu de  $106 \pm 22$  para  $87 \pm 33$  mg/dL no grupo que recebeu atorvastatina 80mg ( $p<0,001$ ), enquanto que os níveis permaneceram estáveis no grupo que recebeu 10 mg ( $108 \pm 23$  no início do estudo,  $109 \pm 28$  mg/dL no final,  $p=NS$ ). A progressão média dos escores de volume de CAC, corrigida para o escore de volume de CAC inicial, foi

de 27% no grupo de atorvastatina 80mg e de 25% no grupo de atorvastatina 10mg ( $p=0,65$ ). A progressão do CAC não mostrou relação com os níveis de colesterol LDL na vigência de tratamento.

Em resumo, o escore de cálcio por TC é uma ferramenta estabelecida para a avaliação inicial de risco, mas atualmente possui um valor limitado como desfecho em estudos de progressão/regressão seriados.

### Espessura das camadas íntima e média da carótida por ultrassonografia bidimensional

A ultrassonografia bidimensional das artérias carótidas quantifica a espessura das camadas íntima e média da carótida (EIMC) como marcador da carga de aterosclerose. Sob condições padronizadas, a reprodutibilidade é adequada para aplicação em estudos clínicos multicêntricos grandes<sup>39,40</sup>.

Vários estudos têm mostrado uma forte correlação entre EIMC e fatores de risco cardiovasculares<sup>41-43</sup>. Durante a última década, vários estudos observacionais grandes mostraram que a EIMC inicial é um preditor independente de eventos cardiovasculares clínicos futuros<sup>44-50</sup>, o que foi comprovado em pacientes sintomáticos e assintomáticos de todas as faixas etárias, inclusive adultos jovens saudáveis<sup>44,45</sup>. No estudo ARIC, que avaliou cerca de 12800 indivíduos com idade entre 45-64 anos não portadores de DCV, uma EIMC média  $> 1$ mm no início mostrou-se associada a um risco significativamente aumentado de eventos coronarianos clínicos num período de seguimento  $> 4-7$  anos, em comparação com uma EIMC média  $\leq 1$  mm<sup>46</sup>. Em um estudo prospectivo com 1288 finlandeses do sexo masculino acompanhados por até 2,5 anos, o espessamento das camadas íntima e média mostrou-se associado a um risco 2,2 vezes maior ( $p = NS$ ), placas carotídeas pequenas a um risco 4,2 vezes maior ( $p<0,01$ ), e placas grandes ("estenóticas") a um risco 6,7 vezes maior ( $p<0,01$ ) de infarto agudo do miocárdio em comparação a homens sem qualquer alteração estrutural na parede da artéria carótida no início do estudo<sup>47</sup>. O estudo Rotterdam acompanhou cerca de 8000 indivíduos com pelo menos 55 anos de idade após realização inicial de ultrassonografia de carótida<sup>48</sup>. Após um seguimento médio de 2,7 anos, a EIMC inicial foi comparada entre indivíduos com e sem eventos cardiovasculares durante o seguimento. A EIMC inicial foi significativamente maior nos indivíduos que apresentaram eventos do que nos assintomáticos. Uma diferença de 0,163mm na EIMC mostrou-se associada a uma razão de chances de 1,41 para acidente vascular cerebral e de 1,43 para IM. O Estudo de Saúde Cardiovascular, com 5858 indivíduos com pelo menos 65 anos de idade e sem antecedentes de DCV, mostrou que aqueles com maior EIMC inicial apresentaram uma incidência significativamente maior de eventos cardiovasculares durante seis anos de seguimento<sup>49</sup>.

Estudos de intervenção seriados demonstraram o valor da EIMC como desfecho em estudos de intervenção farmacológica seriados<sup>50-59</sup>. Estudos clínicos controlados por placebo mostraram que o tratamento com estatinas desacelerou ou reverteu a progressão da EIMC e reduziu a incidência de eventos cardiovasculares. Tanto o estudo ASAP<sup>51</sup> como o ARBITER-I<sup>52</sup> mostraram que a redução agressiva de lipídeos com estatinas associou-se a uma diminuição

na EIMC, em contraposição com nenhuma alteração ou aumento nos braços de comparação do estudo com baixas doses de estatina. No estudo ARBITER, 161 pacientes com hipercolesterolemia foram tratados com atorvastatina 80mg ou pravastatina 40 mg por dia. Após um ano, a EIMC havia diminuído em média 0,034mm nos pacientes que receberam atorvastatina, mas não se alterou significativamente naqueles que receberam pravastatina<sup>52</sup>. O estudo METEOR avaliou o impacto da rosuvastatina em 984 indivíduos assintomáticos com baixo risco para DAC<sup>53</sup>. Os resultados mostraram que o tratamento com rosuvastatina 40mg/dia impediu a progressão da aterosclerose. Uma recente meta-análise de estudos sobre a progressão/regressão com estatina revelou uma ligação estatística entre a progressão da EIMC e a incidência de eventos cardiovasculares<sup>54</sup>. Uma redução anual média de 0,012 na EIMC mostrou-se associada a uma razão de chances de 0,48 para eventos cardiovasculares.

Outros estudos empregando desfechos de EIMC avaliaram o efeito do tratamento com HTN<sup>55</sup>, os efeitos do antagonista do receptor canabinoide tipo 1 rimonabant (AUDITOR) na progressão da aterosclerose em pacientes obesos com síndrome metabólica (Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00228176), e o efeito do tratamento com sinvastatina associada a ezetimibe contra sinvastatina isoladamente em pacientes com hipercolesterolemia familiar<sup>56</sup>.

Com base nesses resultados, a EIMC é um marcador substituto válido para doença cardiovascular. A vantagem da EIMC é não ser invasiva, o que permite a coleta de dados em populações de baixo risco. Entretanto, os dados são coletados na carótida e não diretamente nas artérias coronárias.

### Ultrassonografia intravascular

À semelhança do que ocorre com a EIMC, há grande experiência com ultrassonografia intravascular (USIV). Ao contrário da EIMC, a USIV examina diretamente as artérias coronárias, mas é uma modalidade altamente invasiva realizada durante a cateterização cardíaca através de cateteres intracoronários pequenos. Embora sua segurança esteja bem estabelecida<sup>57-60</sup>, a natureza invasiva restringe a USIV a populações de maior risco, tipicamente pacientes com indicação clínica de ICP. A USIV permite a medição precisa do ateroma (área íntima-média)<sup>61,62</sup> através da planimetria da transição sangue-íntima e média-adventícia. O volume do ateroma é calculado como a soma das diferenças na área transversal para todas as imagens transversais avaliáveis ao longo dos segmentos coronarianos.

Estudos de USIV avaliaram a relação entre a carga da placa e eventos cardiovasculares futuros. Em um estudo com 107 pacientes portadores de aterosclerose coronariana angiograficamente insignificante, a presença de doença do tronco da coronária esquerda detectada por USIV mostrou-se significativamente associada a eventos coronarianos futuros<sup>63</sup>. Estudos com USIV também mostraram que a taxa de crescimento da placa no tronco da coronária esquerda se correlaciona com fatores de risco tradicionais<sup>64,65</sup>. Os pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares, conforme determinado pelos algoritmos PROCAM, SCORE e Framingham CVD, mostraram progressão significativamente

maior da placa entre a avaliação inicial e o seguimento (mediana de 14 meses).

Para utilização como desfecho em estudos de progressão/regressão, as abordagens de análise volumétrica integram medidas consecutivas da área da placa a intervalos de 0,5-1mm ao longo de segmentos de vasos longos. Uma vez que os segmentos e não os locais individuais são pareados na avaliação inicial e no seguimento, é possível avaliar alterações percentuais pequenas no volume do ateroma com poder estatístico considerável. Em um estudo randomizado recente, foi analisada a variação intraobservador em 1177 imagens de 18 pacientes<sup>66</sup>. As diferenças médias ( $\pm$ DP) foram desprezíveis tanto para a MEE ( $-0,16 \pm 0,68 \text{ mm}^2$ ) quanto para as áreas lúminais ( $-0,02 \pm 0,75 \text{ mm}^2$ ). A análise de regressão linear mostrou correlações próximas entre a análise original e a re-análise ( $r = 0,99$  e  $0,98$  para MEE e áreas lúminais, respectivamente). A variabilidade entre observadores foi avaliada em 2151 imagens de 30 pacientes. As diferenças médias (DP) foram desprezíveis tanto para a MEE ( $-0,07 \pm 0,93 \text{ mm}^2$ ) quanto para as áreas lúminais ( $-0,07 \pm 0,93 \text{ mm}^2$ ). A análise de regressão mostrou correlações próximas entre a análise original e a re-análise ( $r = 0,99$  e  $0,98$  para a MEE e áreas lúminais, respectivamente).

Desfechos substitutos de USIV têm sido utilizados em vários estudos de esquemas terapêuticos baseados em estatina em pacientes portadores de coronariopatia aguda ou estável<sup>66-72</sup>. No estudo REVERSAL, foram obtidas imagens de 654 pacientes no início e após 18 meses de tratamento<sup>66</sup>. O volume do ateroma diminuiu em 0,4% ( $p = 0,98$ ) nos pacientes que receberam atorvastatina 80mg, mas aumentou em 2,7% ( $p = 0,001$ ) nos que receberam pravastatina 40mg. No estudo ASTEROID, foram obtidas imagens de 346 pacientes no início e depois de 24 meses de tratamento no braço único com rosuvastatina 40mg<sup>69</sup>. A rosuvastatina mostrou-se associada a uma redução significativa do LDL-C em relação aos níveis iniciais (-53%) e também a um aumento significativo do HDL-C em relação aos níveis iniciais (15%). Houve uma redução significativa nos dois desfechos primários derivados de USIV – alteração percentual no volume do ateroma e alteração no volume do ateroma nos sub-segmento de 10 mm mais comprometido pela doença, em comparação com o valores iniciais.

Os dados conjuntos do ASTEROID e de outros estudos com USIV sugerem um papel independente do aumento do HDL<sup>70</sup>. Em um pequeno estudo que avaliou o efeito do HDL<sup>71</sup>, 57 pacientes portadores de síndromes coronarianas agudas foram randomizados para tratamento duplo cego com infusões semanais de Apo A-I Milano recombinante ou placebo. Após seis semanas, o volume do ateroma medido através de USIV diminuiu em média 4,2% ( $p < 0,001$ ) nos pacientes que receberam Apo A-I Milano, mas não mudou significativamente nos que receberam placebo. No estudo ERASE, verificou-se a eficácia da infusão de HDL reconstituído em pacientes portadores de síndromes coronarianas agudas. Em contraste com os resultados do estudo de Apo A-I Milano, os resultados mostraram que as infusões em curto prazo de HDL reconstituído não resultaram em alteração percentual no volume do ateroma significativamente maior do que as infusões de placebo com salina<sup>72</sup>.

## Artigo de Revisão

Outros estudos concluídos recentemente ou ainda em andamento empregando desfechos de USIV para avaliar novos tratamentos para DCV incluem o uso de rimonabant em pacientes portadores de coronariopatia e obesidade abdominal<sup>73</sup> e de rosiglitazona contra glipizida em pacientes portadores de diabetes tipo 2 e coronariopatia (Identificador ClinicalTrials.gov para o estudo APPROACH: NCT00116831).

A comparação entre esses estudos com ultrassonografia intravascular e estudos de evolução usando intervenções farmacológicas semelhantes fornece dados indiretos correlacionando a carga da placa com a evolução clínica<sup>66,74</sup>. No estudo CAMELOT, 1991 pacientes normotensos com aterosclerose coronária documentada por CGQ foram randomizados para 24 meses de tratamento com amlodipina, enalapril ou placebo<sup>75</sup>. Ao final do estudo, as incidências cumulativas de eventos cardiovasculares nos grupos amlodipina, enalapril e placebo foram, respectivamente, 16,6% (RR = 0,69 contra placebo;  $p = 0,003$ ), 20,2% (RR = 0,85 contra placebo;  $p = 0,16$ ), e 23,1%. Foi realizada USIV no início e ao final do estudo em um subgrupo de 274 pacientes (sub-estudo NORMALIZE). Não houve progressão da carga aterosclerótica avaliada por USIV no grupo da amlodipina ( $p=0,31$ ), houve tendência a progressão no grupo do enalapril ( $p=0,08$ ), e progressão no grupo placebo ( $p<0,001$ ).

Com base nesses resultados, a carga da placa por USIV é um desfecho válido em estudos de intervenção farmacológica.

### Técnicas emergentes:

Têm sido realizadas pesquisas intensivas sobre o papel dos métodos por imagem não invasiva da aterosclerose coronariana. Entretanto, a visualização não invasiva das artérias coronárias continua sendo um desafio, uma vez que as coronárias são pequenas e tortuosas, e os movimentos respiratórios, bem como a movimento cardíaco contínuo distorcem as imagens.

### Tomografia computadorizada por multidetector

A angiocoronariografia por tomografia computadorizada (ATC) permite a identificação e quantificação de placas coronarianas calcificadas e não calcificadas<sup>76-79</sup>. Com base na presença ou distribuição das placas (doença uni, bi ou triarterial) e na gravidade da obstrução (estenose > 50% do diâmetro), pode-se estabelecer a carga da placa de toda a árvore coronariana<sup>80</sup>. Recentemente foi descrita a prevalência de diferentes padrões da doença<sup>81</sup>. Verificaram-se a prevalência e as características das placas coronarianas em uma população de pacientes com suspeita de doença da artéria coronária importante (DAC). Foi realizada TC de 64 cortes da artéria coronária em 161 pacientes consecutivos com risco intermediário para DAC. Os grupos de dados tomográficos foram avaliados quanto à presença de calcificações coronarianas, placas não calcificadas e/ou estreitamento da luz. Foram detectadas placas coronarianas não calcificadas em 48 (29,8%) dos 161 pacientes incluídos no estudo. Em 28 desses pacientes (23,6% do grupo total) as placas não calcificadas mostraram-se associadas a calcificações

coronarianas. A presença de placas não calcificadas como manifestação única de DAC foi encontrada em 10 pacientes (6,2% do grupo total de 161 pacientes). Os pacientes com placas não calcificadas foram caracterizados por níveis significativamente mais elevados de colesterol total, LDL e proteína C reativa, bem como por uma maior tendência ao diabetes mellitus. A maioria das placas não calcificadas resultou em estreitamento luminal < 50%. Foram descartadas DAC e calcificações coronarianas em 53 dos 161 (32,9%) pacientes, ao passo que 60 dos 161 (37,3%) pacientes apresentaram calcificações na ausência de placas não calcificadas.

A quantificação precisa é limitada, e não está claro se a avaliação tomográfica da carga de placa coronariana é precisa na estratificação de risco cardíaco e se agrega ao escore de cálcio<sup>82,83</sup>. Um estudo inicial procurou determinar o valor prognóstico da angiocoronariografia por TC em 100 pacientes (73 do sexo masculino, idade  $59 \pm 12$  anos) que haviam sido encaminhados para cateterização cardíaca devido à suspeita de DAC importante<sup>82</sup>. Esses pacientes foram submetidos a mais uma ATC e foram acompanhados quanto à ocorrência de morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal, angina instável com necessidade de hospitalização e revascularização coronariana. Foram detectadas placas coronarianas em 80 (80%) pacientes. Durante um seguimento médio de 16 meses, ocorreram 33 eventos em 26 pacientes, sendo a maioria revascularização. Em pacientes com artérias coronárias normais à TC, a taxa de evento no primeiro ano foi de 0% contra 30% em pacientes com qualquer evidência tomográfica de DAC. A taxa de eventos observada foi maior na presença de lesões obstrutivas (63%) e quando essas lesões estavam localizadas no tronco da artéria coronária esquerda (CE) / descendente anterior (DA) (77%). Entretanto, também foi observada uma taxa de eventos elevada em pacientes com DAC não obstrutiva (8%). Na análise multivariada, a presença de DAC, DAC obstrutiva, DAC obstrutiva em CE/DA, número de segmentos com placas, número de segmentos com placas obstrutivas e número de segmentos com placas mistas foram preditores significativos de eventos.

Outro estudo avaliou a associação de mortalidade por todas as causas com extensão e gravidade da doença da artéria coronária (DAC) definida por ATC em uma coorte de 1127 pacientes<sup>83</sup>. A estenose detectada por TC foi classificada como mínima (<30%), leve (30% a 49%), moderada (50% a 70%) ou grave (>70%) para cada artéria coronária. As placas foram avaliadas como: 1) moderadas ou obstrutivas; 2) escore de ATC modificado a partir do escore de artéria coronária de Duke; e 3) escores clínicos simples graduando a extensão e distribuição das placas. Foi avaliado um seguimento de  $15,3 \pm 3,9$  meses de mortalidade por todas as causas através dos modelos de riscos proporcionais de Cox ajustados para probabilidade de DAC pré-teste e fatores de risco. Os óbitos foram verificados através do Registro de Óbitos da Previdência Social. Os preditores de óbito pela ATC incluíram estenose proximal da artéria descendente anterior e o número de vasos com estenose > 50% e > 70% ( $p<0,0001$  para todos). O índice de DAC de Duke modificado, que é um escore angiográfico integrando DAC proximal, extensão da placa e doença da coronária esquerda (CE), melhorou a estratificação de risco ( $p<0,0001$ ). Os pacientes com estenose < 50%

apresentaram a sobrevida mais alta, de 99,7%. A sobrevida piorou com os escores de Duke de risco mais altos, variando de 96% de sobrevida para 1 estenose > 70% ou 2 estenoses > 50% ( $p = 0,013$ ) a 85% de sobrevida para estenose de artéria CE > 50% ( $p < 0,0001$ ). Os escores clínicos que medem a carga e distribuição da placa foram capazes de prever uma taxa de mortalidade absoluta 5% a 6% mais alta (6,6% contra 1,6% e 8,4% contra 2,5%;  $p = 0,05$  para ambos).

### Ressonância magnética cardiovascular

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) permite obter imagens da parede dos vasos<sup>84</sup>. A maioria dos trabalhos tem sido realizada na artéria carótida e na aorta devido, respectivamente, à proximidade da superfície e ao maior tamanho. Estudos utilizando RM de carótida demonstraram uma reprodutibilidade inter-estudos de 4,4%<sup>85</sup>. Vários estudos seriados em humanos avaliaram a RM em medidas longitudinais de ateroma aórtico e de carótida<sup>86-90</sup>.

Em um estudo duplo cego, pacientes hipercolesterolêmicos recém-diagnosticados ( $n = 51$ ) com placas ateroscleróticas em aorta e/ou carótida foram randomizados para receber sinvastatina 20 mg/dia ( $n = 29$ ) ou 80 mg/dia ( $n = 22$ )<sup>88</sup>. O seguimento médio foi de 18,1 meses. Foram detectadas 93 placas em aorta e 57 em carótida, que foram seqüencialmente acompanhadas por RM a cada seis meses após introdução de hipolipemiante. O desfecho primário da RM foi alteração na área da parede do vaso (APV). O colesterol total diminuiu em 26% contra 33% e o LDL-C em 36% contra 46%, respectivamente, nos grupos de sinvastatina convencional (20 mg) e agressiva (80 mg). Embora o grupo de sinvastatina 80mg apresentasse níveis iniciais significativamente maiores de CT e LDL-C, os dois grupos atingiram valores absolutos semelhantes após o tratamento. Já aos 12 meses foi observada uma redução significativa na APV. Não foram detectadas diferenças nos efeitos vasculares entre as doses randomizadas. A análise posterior mostrou que os pacientes que atingiram um LDL-C médio menor ou igual a 100 mg/dL durante o tratamento apresentaram reduções mais intensas no tamanho da placa.

Foram medidas as placas ateroscleróticas da aorta torácica através de RM de superfície/transesofágica combinada em 27 pacientes (tratados com sinvastatina 20 a 80 mg por dia) antes e depois de seis meses de tratamento<sup>89</sup>. O volume da placa e as dimensões da luz foram medidos a partir de seis cortes transversais usados para construir um volume tridimensional de 2,4 cm da aorta que incluía a placa e a luz. O volume da placa reduziu-se de  $3,3 \pm 1,4$  to  $2,9 \pm 1,4$  cm<sup>3</sup> aos seis meses ( $p < 0,02$ ), ao passo que o aumento do volume luminal foi menos acentuado (de  $12,0 \pm 3,9$  a  $12,2 \pm 3,7$  cm<sup>3</sup>,  $p < 0,06$ ). O colesterol LDL diminuiu em 23% (de  $125 \pm 32$  para  $97 \pm 27$  mg/dL,  $p < 0,05$ ) em seis meses. A regressão da placa mostrou-se significativamente relacionada à redução do colesterol LDL ( $p < 0,02$  e  $p < 0,005$ , respectivamente), enquanto que o aumento do volume da luz mostrou-se inversamente relacionado à redução do colesterol LDL ( $p < 0,04$ ). A medida do volume da placa foi altamente reprodutível (correlação intraclassa  $R = 0,98$  e variabilidade = 4,8%). Foram documentadas as concordâncias intra-observador (0,91) e inter-observador (0,81) para a avaliação do volume da placa.

Outro estudo investigou os efeitos da atorvastatina 20 mg em comparação com 5mg sobre as placas da aorta torácica ou abdominal em 40 pacientes hipercolesterolêmicos<sup>90</sup>. Os efeitos do tratamento foram avaliados como alterações na espessura da parede do vaso (EPV) e na área da parede do vaso (APV) das lesões ateroscleróticas a partir dos valores iniciais até 12 meses de tratamento. A dose de 20 mg induziu uma maior redução no colesterol LDL do que a dose de 5 mg (-47% contra -34%,  $p < 0,001$ ). Embora as doses de 20mg e 5mg tenham reduzido os níveis de proteína C reativa (PCR) (-47% e -28%, respectivamente), o grau de redução da PCR não diferiu entre as duas doses. A dose de 20mg reduziu a EPV e a APV das placas da aorta torácica (-12% e -18%, respectivamente,  $p < 0,001$ ), ao contrário da dose de 5mg (+1% e +4%). Vale notar que o grau de regressão da placa em aorta torácica correlacionou-se com as reduções no colesterol LDL ( $r = 0,64$ ) e PCR ( $r = 0,49$ ). Em relação às placas da aorta abdominal, a dose de 20mg não foi capaz de reduzir a EPV nem a APV (-1% e +3%), sendo que houve progressão com o tratamento com 5mg (+5% e +12%, respectivamente,  $p < 0,01$ ).

Concluindo, RM e TC de ateroma são utilizadas para o seguimento longitudinal de pacientes para investigação da progressão e regressão do ateroma. São necessários novos estudos para explorar melhor a capacidade da tomografia computadorizada por multidetector e da ressonância magnética em avaliar a progressão, estabilização ou mesmo regressão da doença após o tratamento específico.

### Outras abordagens além da estenose luminal e carga da placa

A luz (angiografia) e a placa (USIV, EIMC) descrevem as dimensões anatômicas das artérias. No entanto, a significância clínica também está provavelmente relacionada à composição da placa e à reatividade vascular.

### Composição da placa através de USIV

Através da ultrassonografia intravascular (USIV), a reflexão interna do ultra-som a partir das paredes/placas dos vasos permite caracterizar o ateroma<sup>91,92</sup>. A descrição inicial da morfologia das placas enfocou as lesões culpadas em pacientes que apresentavam síndromes coronarianas agudas ou estáveis<sup>93,94</sup>. Com base nesses estudos, um estudo prospectivo com ultrassonografia intravascular considerou a hipótese de que certos padrões estariam associados ao desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas durante o seguimento<sup>95</sup>. Os autores avaliaram os padrões morfológicos de vulnerabilidade em placas de leve a moderadamente estenóticas no início e durante um período de seguimento de dois anos. Doze pacientes apresentaram um evento coronariano agudo em um local da coronária que havia sido previamente avaliado. As placas pré-existentes relacionadas aos eventos agudos subseqüentes demonstraram um padrão excêntrico e a área percentual média da placa foi maior do que em pacientes que não apresentaram eventos agudos. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na área luminal entre os dois grupos de pacientes. Estudos seriados durante o tratamento com estatinas mostraram que o tratamento hipolipemiante estava associado a um aumento

## Artigo de Revisão

na ecogenicidade<sup>67</sup>.

No entanto, a USIV padrão em escala de cinza é limitada à análise da composição da placa e representa somente uma fração dos dados do sinal de ultra-som refletido. Algoritmos matemáticos avançados incluindo análise de rádio-freqüência (ARF) e elastografia permitem uma análise mais detalhada<sup>96,97</sup>. A ARF derivada da USIV (histologia virtual, USIV-HV) mostra os dados reconstruídos como um mapa tecidual codificado por cores da composição da placa baseado na validação histológica<sup>98-100</sup>. A USIV-HV classifica os componentes da placa em quatro tipos teciduais básicos: fibroso (verde escuro), fibro-gorduroso (verde claro), com centro necrótico (vermelho) e cálcio denso (branco)<sup>101</sup>. Em um estudo recente, os dados de retrodispersão da USIV de 51 artérias coronárias descendentes anteriores foram testados *ex vivo* e comparados à interpretação histológica do local correspondente. A acurácia preditiva geral foi de 93,5% para tecido fibrótico, 94,1% para tecido fibro-gorduroso, 95,8% para centro necrótico e 96,7% para cálcio denso<sup>101</sup>.

Com base na análise posterior desses dados de composição, é feita uma classificação dos tipos de placa em analogia à classificação histopatológica. Esses tipos de placa incluem espessamento patológico da íntima, fibroateroma e placa fibrocalcificada<sup>96</sup>.

Embora essas técnicas de pós-processamento forneçam informações adicionais sobre a composição da placa, a resolução espacial da USIV-HV (100-200  $\mu\text{m}$ ) é baixa demais para detectar a espessura crítica da cápsula fibrosa, que é definida por histologia como 65  $\mu\text{m}$ . Há pesquisas em andamento para definir fibroateroma derivado por USIV (ACFF-DU - ateroma de cápsula fibrosa fina derivado de USIV), com base no tamanho e confluência do centro necrótico, ausência de evidência de cápsula fibrosa visível, presença de pequenas quantidades de cálcio, tamanho do centro necrótico contra a superfície da luz, ocorrência de múltiplos centros necróticos confluentes e remodelamento positivo<sup>102,103</sup>. No estudo *Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation* (CAPITAL – avaliação histológica virtual da placa em artéria carótida), encontrou-se uma correlação entre a caracterização da placa por USIV-HV e a análise histológica real da placa após endarterectomia. Especificamente, houve uma alta acurácia preditiva para a identificação de ACFF<sup>104</sup>.

São promissores os resultados que estão surgindo com a USIV-HV. À semelhança do que ocorre com a carga da placa à USIV, será necessária a confirmação da utilidade da USIV-HV como desfecho em ensaios clínicos multicêntricos grandes sobre progressão/regressão. Está em andamento o estudo PROSPECT (identificador ClinicalTrials.gov: NCT00180466), que é um estudo de história natural para avaliar a relação entre eventos coronarianos agudos inesperados e a carga, composição e tipo da placa em lesões intermediárias. Esse é o primeiro estudo prospectivo cujo objetivo é detectar lesões de alto risco através das tecnologias de escalas de cinza e USIV-HV.

Com base nas diferenças de unidade de Hounsfield (tomografia computadorizada) e aparência em diferentes seqüências de RM, a TC e RM fornecem alguma informação

quanto à composição da placa<sup>78,79,105</sup>. No entanto, a experiência é limitada.

### Dilatação mediada por fluxo

O endotélio vascular desempenha um papel central na progressão da aterosclerose, sendo a disfunção endotelial um dos primeiros estágios da aterogênese, precedendo a ocorrência da formação da lesão aterosclerótica<sup>106</sup>. Mostrou-se que os principais fatores de risco cardiovasculares incluindo hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia e diabetes mellitus contribuem para a instalação da disfunção endotelial<sup>107,108</sup>. Mais recentemente, também se demonstrou que a disfunção endotelial possui um valor preditivo para eventos cardiovasculares<sup>109</sup>. O exame de excelência para medida da função endotelial são as técnicas invasivas usando infusão intra-arterial de agonistas endoteliais seletivos. A introdução de exames não invasivos da função endotelial tem sido crítica para uma aplicação mais ampla<sup>110,111</sup>. O princípio básico da dilatação mediada por fluxo (DMF) é a indução de hiperfluxo sanguíneo na artéria braquial seguindo-se à desinsuflação de um manguito de antebraço ocluído. A hiperemia reativa subsequente causa um aumento no diâmetro da artéria braquial que pode ser medido através de ultra-som. As vantagens dessas técnicas são a sua natureza não invasiva e aplicabilidade imediata. A padronização cuidadosa do protocolo, incluindo a implantação da detecção computadorizada do limite do vaso em tempo real, contribuiu para a redução da variabilidade. No entanto, tem sido descrita uma significativa variação na reprodutibilidade devido a diferenças nos protocolos técnicos bem como ao impacto de fatores fisiológicos sobre a DMF<sup>110</sup>. A grande variação interindividual limita o uso da DMF como marcador de risco cardiovascular individual. Encontram-se em andamento estudos iniciais para avaliar as alterações na função endotelial.

### Correlação entre modalidades e abordagens

Os exames de imagem para aterosclerose anteriormente descritos medem uma grande variedade de características da anatomia e fisiologia vascular que refletem o processo patológico, progressão/regressão e estabilidade da placa aterosclerótica. No entanto, a correlação dessas abordagens entre si não é completamente compreendida.

### Correlação entre USIV e EIMC

As duas técnicas de imagem por ultrassografia vascular, EIMC e USIV das artérias coronárias, estão sendo cada vez mais utilizadas como componentes integrantes de grandes programas de estudos para avaliar novos tratamentos cardiovasculares em ensaios com desfechos substitutos. Exemplos recentes são a experiência com pioglitazona e inibidores da PTCE.

A pioglitazona é um agonista do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxisoma (PPAR gama). Em um estudo prospectivo randomizado controlado, 5238 pacientes portadores de diabetes tipo 2 e evidência de doença macrovascular foram designados para receber pioglitazona oral titulada de 15mg a 45mg (n=2605) ou placebo

equivalente ( $n=2633$ )<sup>112</sup>. O desfecho primário foi o composto de mortalidade de todas as causas, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda e intervenção endovascular ou cirúrgica nas artérias coronárias ou dos membros inferiores. O tempo médio de observação foi de 34,5 meses. Um total de 514 pacientes no grupo da pioglitazona e 572 no grupo placebo apresentou pelo menos um evento do desfecho composto primário ( $p=0,095$ ). O principal desfecho secundário foi o composto de mortalidade de todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral. Um total de 301 pacientes no grupo da pioglitazona e 358 no grupo placebo atingiu este desfecho ( $p=0,027$ ).

Um estudo de imagem associado avaliou o efeito da pioglitazona em comparação com a glimepirida sobre as alterações na EIMC<sup>113</sup>, incluindo 462 adultos portadores de DM tipo 2 (duração média de 7,7 anos; valor médio de HbA1c de 7,4%) que foram randomizados para receber cloridrato de pioglitazona (15-45 mg/dia) ou glimepirida (1-4 mg/dia). O período de tratamento foi de 72 semanas. A principal medida de evolução foi a alteração absoluta na EIMC média entre a consulta inicial e a final. A alteração média na EIMC foi menor com pioglitazona do que com glimepirida. Na semana 72, o desfecho primário de progressão da EIMC média foi menor com pioglitazona do que com glimepirida (-0,001mm contra +0,012mm, respectivamente;  $p = 0,02$ ). A pioglitazona também diminuiu a progressão da EIMC máxima em comparação com a glimepirida (0,002mm contra 0,026mm, respectivamente, na semana 72;  $p = 0,008$ ). O efeito benéfico da pioglitazona na EIMC média foi semelhante entre os subgrupos pré-especificados.

Um estudo randomizado multicêntrico com USIV analisou 543 pacientes portadores de doença coronariana e diabetes tipo 2<sup>114</sup>. Os pacientes foram randomizados para receber pioglitazona de 15 a 45mg ou glimepirida de 1 a 4mg por 18 meses com titulação para dosagem máxima, se tolerada. Os níveis iniciais médios (DP) de HbA(1c) foram de 7,4% (1,0%) nos dois grupos e caíram durante o tratamento em média 0,55% com pioglitazona e 0,36% com glimepirida ( $p = 0,03$  entre os grupos). Os níveis de LDL aumentaram 5,7mg/dL contra 0,9mg/dL no grupo da pioglitazona em comparação com a glimepirida, e os níveis médios de triglicérides diminuíram 16,3mg/dL contra um aumento de 3,3mg/dL ( $p < 0,001$  para as duas comparações). Os níveis médios de insulina de jejum caíram com a pioglitazona e aumentaram com a glimepirida ( $p < 0,001$ ). O exame ultrassonográfico intravascular foi repetido em 360 pacientes ao final do estudo. A principal medida de evolução foi a alteração no volume percentual do ateroma (VPA) entre o início e o fim do estudo. A média dos quadrados mínimos do VPA aumentou 0,73% com glimepirida e diminuiu 0,16% com a pioglitazona ( $p=0,002$ ).

Foram obtidos dados abrangentes semelhantes para o torcetrapib, um inibidor da proteína de transferência de colesterol éster (PTCE) que eleva os níveis de HDL-C<sup>115,116</sup>. Foi postulado um efeito benéfico sobre a regressão da placa, com base em dados pré-clínicos. No entanto, o desenvolvimento clínico do torcetrapib foi interrompido

depois que o Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança do estudo ILLUMINATE recomendou o fim do estudo devido a um desequilíbrio estatisticamente significativo na mortalidade por todas as causas entre pacientes recebendo torcetrapib/atorvastatina e aqueles recebendo atorvastatina isoladamente<sup>117,118</sup>.

O estudo ILLUMINATE analisava se o torcetrapib poderia reduzir os eventos cardiovasculares principais<sup>118</sup>. Foram randomizados 15067 pacientes com alto risco cardiovascular para receber torcetrapib mais atorvastatina ou atorvastatina isoladamente. O desfecho primário foi o tempo para o primeiro evento cardiovascular principal, que foi definido como óbito por doença coronariana, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, ou hospitalização por angina instável. Nos pacientes que receberam torcetrapib, houve um aumento de 72,1% no colesterol HDL e uma redução de 24,9% no colesterol LDL aos 12 meses em comparação com os valores iniciais ( $p<0,001$  para as duas comparações), além de um aumento de 5,4mmHg na pressão sistólica, redução no potássio sérico e aumento no sódio, bicarbonato e aldosterona séricos ( $p<0,001$  para todas as comparações). Também foi observado um aumento no risco de eventos cardiovasculares (razão de risco de 1,25;  $p=0,001$ ) e óbito de qualquer causa (razão de risco de 1,58;  $p=0,006$ ). Análises posteriores mostraram um risco aumentado de óbito em pacientes tratados com torcetrapib que apresentaram uma redução no potássio ou aumento no bicarbonato maior do que a alteração média.

Dois estudos randomizados de EIMC (RADIANCE 1 e 2) comparando os efeitos do torcetrapib/atorvastatina contra monoterapia com atorvastatina foram concluídos antes que o desenvolvimento clínico do torcetrapib fosse interrompido<sup>119,120</sup>. Os resultados do RADIANCE 1, em que foram randomizados 850 pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, indicaram que o tratamento com torcetrapib/atorvastatina não resultou na redução da progressão da aterosclerose<sup>119</sup>. Do mesmo modo, os resultados do RADIANCE 2, em que foram randomizados 752 pacientes portadores de dislipidemia mista, não conseguiram demonstrar um efeito benéfico do tratamento com torcetrapib na aterosclerose, conforme avaliada por EIMC, apesar de ter havido um aumento no HDL-C de 63,4% e uma redução no LDL-C de 17,7%, relativos ao tratamento com atorvastatina isoladamente<sup>120</sup>.

Analogamente, o estudo ILLUSTRATE, que usou desfechos de USIV para comparar os efeitos do torcetrapib/atorvastatina contra atorvastatina isoladamente, não mostrou efeito benéfico do tratamento com torcetrapib na progressão da aterosclerose apesar de ter havido um aumento significativo nos níveis de HDL no grupo de tratamento com torcetrapib/atorvastatina em relação ao grupo de atorvastatina isoladamente<sup>121</sup>.

### Correlação entre a luz e a carga da placa

Conforme descrito anteriormente, a justificativa para o desenvolvimento dos métodos por imagem de placas foram as limitações da angiografia. No entanto, os resultados descritos acima demonstram que tanto as alterações na luz

## Artigo de Revisão

quanto na placa são marcadores válidos em estudos seriados de progressão/regressão. A relação entre as alterações na placa e na luz durante a progressão e a regressão não é completamente compreendida. Um estudo recente<sup>122,123</sup> investigou as relações entre CGQ e USIV em momentos isolados e também quanto às alterações ao longo do tempo. Para segmentos pareados no início, foram observadas correlações estatisticamente significativas entre o composto de escore CGQ da artéria coronária e o volume luminal derivado da USIV ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ ) e também para o volume total do vaso ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,0001$ ). Foram encontradas relações semelhantes entre o escore cumulativo de estenose coronária por CGQ e o volume percentual do ateroma à USIV ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,0001$ ). Para os dados globais (de todos os segmentos) derivados de CGQ e para artéria única derivados de USIV foi observado um padrão semelhante de correlações. Entre o início e o acompanhamento, houve correlações estatisticamente significativas embora fracas entre as alterações ao longo do tempo nas dimensões da luz à CGQ e USIV ( $p = 0,005$ ) e entre a alteração no escore cumulativo de estenose coronariana à CGQ e o volume percentual do ateroma à USIV ( $r = 0,14$ ,  $p = 0,01$ ). Um achado importante foi que quando os resultados de CGQ foram analisados como variável dicotômica, os pacientes com evidência de progressão angiográfica apresentavam volumes de placa maiores à USIV inicial, bem como um aumento significativo no volume da placa do início até o seguimento ( $9,13$  contra  $0,20\text{mm}^3$ ,  $p = 0,028$ ).

É interessante notar que nessa comparação de CGQ e USIV, as correlações com CGQ foram melhores para o volume percentual do ateroma determinado pela USIV do que para o volume da placa. Isso provavelmente ocorre porque tanto o volume percentual do ateroma pela USIV quanto os parâmetros de CGQ levam em consideração não só as alterações na carga da placa, mas também o remodelamento vascular. Estudos seriados com USIV confirmaram que o remodelamento é um processo importante durante a progressão/regressão da doença. Esses estudos demonstraram que o tratamento para estabilização da placa está associado ao remodelamento construtivo<sup>124</sup>.

Análise semelhante foi feita no estudo ASTEROID<sup>125</sup>, que avaliou os efeitos de dois anos de tratamento com rosuvastatina 40mg/dia sobre a aterosclerose coronariana medida através de USIV e de CGQ. A rosuvastatina reduziu o colesterol LDL em 53,3% para  $61,1 \pm 20,3$  mg/dL e aumentou o colesterol HDL em 13,8% para  $48,3 \pm 12,4$  mg/dL. Examinando-se uma artéria coronária principal angiograficamente normal ou com estenose  $< 50\%$  no início, a avaliação por USIV da alteração no volume percentual do ateroma, alteração do volume do ateroma no segmento de 10mm mais gravemente acometido no início, e alteração no volume normalizado do ateroma para a artéria inteira mostrou que houve regressão. Os efeitos da rosuvastatina em estenoses coronarianas discretas pela CGQ foram um desfecho secundário do estudo. As análises coronariográficas quantitativas em modo cego da estenose percentual do diâmetro e do diâmetro mínimo da luz foram realizadas para até 10 segmentos de artérias coronárias e ramos maiores com  $> 25\%$  de estenose de diâmetro no início. Para cada

paciente, foi calculada a média de todas as lesões pareadas no início e no final do estudo. Havia 292 pacientes com 613 estenoses pareadas. A média  $\pm$  DP da estenose percentual do diâmetro diminuiu de  $37,3 \pm 8,4\%$  para  $36,0 \pm 10,1\%$ . O diâmetro mínimo da luz aumentou de  $1,65 \pm 0,36$  mm para  $1,68 \pm 0,38$  mm.

As alterações angiográficas apresentaram a mesma tendência que os achados de USIV na direção de uma redução da carga da placa. Os resultados demonstram melhorias concordantes nas medidas angiográficas da dimensão da luz, e medidas do volume do ateroma através de USIV compatíveis com regressão da aterosclerose na vigência de tratamento com estatinas.

Em contraposição, o estudo CAMELOT não encontrou correlação entre os parâmetros de USIV e CGQ<sup>126</sup>. Os autores verificaram a relação entre os parâmetros de coronariografia quantitativa, características iniciais e eventos clínicos em um grande estudo sobre a regressão de DAC com anti-hipertensivos. Os pacientes foram randomizados para receber amlodipino, enalapril ou placebo e foram acompanhados por 24 meses quanto a eventos isquêmicos principais. Dentre os 431 pacientes que participaram do sub-estudo NORMALISE de angiografia e ultrassonografia intravascular, 298 (99 recebendo amlodipino, 96 enalapril e 103 placebo) possuíam dados angiográficos e de ultrassonografia intravascular completos. Os pacientes não diferiram significativamente quanto às características iniciais (exceto por diabetes) ou extensão da DAC. Após 24 meses, a alteração do diâmetro mínimo da luz (DML) foi de  $-0,02 \pm 0,13$  para o amlodipino,  $-0,03 \pm 0,12$  para o enalapril, e  $-0,03 \pm 0,17$  mm para placebo ( $p = 0,40$ ). Eventos isquêmicos principais foram observados em 20,2%, 24%, e 25,2%, respectivamente ( $p = 0,68$ ). Não houve correlação significativa entre as alterações no DML e idade, sexo, tratamento com estatina ou pressão arterial sistólica no início. As alterações no DML não diferiram entre os pacientes que apresentaram eventos cardiovasculares ou não, independentemente do tratamento atribuído ( $p = 0,54$ ). Apenas a extensão da DAC foi um preditor independente de eventos isquêmicos.

## Conclusão

A importante carga geral das DAC requer o desenvolvimento de tratamentos medicamentosos mais efetivos. É necessário testar novos compostos em programas de desenvolvimento cuidadosamente elaborados. Desfechos substitutos podem avaliar a eficácia antes que dados de desfechos clínicos estejam disponíveis. Desfechos substitutos com exames de imagem de aterosclerose permitem avaliar a progressão da doença em estágios anteriores ao do desencadeamento de sintomas e eventos clínicos e, portanto, fornecem uma janela para o processo patológico<sup>127-129</sup>.

No entanto, dados recentes usando desfechos substitutos estabelecidos são motivo de precaução<sup>56,130</sup>. Resultados do estudo ENHANCE demonstraram que a ezetimiba em conjunto com o tratamento com estatinas não teve efeito na taxa de progressão da doença aterosclerótica apesar de ter havido reduções posteriores significativas nos níveis de

colesterol LDL<sup>56</sup>. De maneira igualmente inesperada, no estudo ACCORD, o controle glicêmico intensivo mostrou-se associado a um aumento da mortalidade<sup>130</sup>. Esses resultados estão em desacordo com a relação normalmente próxima entre colesterol LDL e aterosclerose e entre controle glicêmico e mortalidade, respectivamente.

Programas amplos de desenvolvimento de drogas cada vez mais avaliam novos tratamentos usando mais de um desfecho substituto em estudos que são realizados enquanto outros estudos com desfechos clínicos estão em andamento.

## Referências

1. World Health Organization. Cardiovascular disease: prevention and control. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en>.
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111: 3481-8.
3. Wang L, Fan C, Topol SE, Topol EJ, Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science*. 2003; 302: 1578-81.
4. Chen M, Capps C, Willerson JT, Zoldhelyi P. E2F-1 regulates nuclear factor-kappaB activity and cell adhesion: potential antiinflammatory activity of the transcription factor E2F-1. *Circulation*. 2002; 106: 2707-13.
5. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*. 1989; 8: 431-40.
6. Wittes J, Lakatos E, Probstfeld J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med*. 1989; 8: 415-25.
7. Sankatsing RR, de Groot E, Jukema JW, de Feyter PJ, Pennell DJ, Schoenhagen P, et al. Surrogate markers for atherosclerotic disease. *Curr Opin Lipidol*. 2005; 16: 434-41.
8. Waters D, Craven TE, Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1993; 87: 1067-75.
9. Mack WJ, Xiang M, Selzer RH, Hodis HN. Serial quantitative coronary angiography and coronary events. *Am Heart J*. 2000; 139: 993-9.
10. Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH, et al. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events: long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation*. 1996; 93: 34-41.
11. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*. 1995; 91: 2528-40.
12. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Boccuzzi SJ, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation*. 1994; 89: 959-68.
13. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet*. 1994; 344: 633-8.
14. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1133-9.
15. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin J-T, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1289-98.
16. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17: 631-6.
17. Waters D, Lesperance J. Regression of coronary atherosclerosis: an achievable goal? Review of results from recent clinical trials. *Am J Med*. 1991; 91: S10-S17.
18. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; 92: 2333-42.
19. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1371-5.
20. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 297-306.
21. Marcus ML, Armstrong ML, Heistad DD, Eastham CL, Mark AL. Comparison of three methods of evaluating coronary obstructive lesions: postmortem arteriography, pathologic examination and measurement of regional myocardium perfusion during maximal vasodilation. *Am J Cardiol*. 1982; 49: 1699-1706.
22. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 655-62.
23. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000; 101: 598-603.
24. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 1479-85.
25. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 827-32.
26. Callister TQ, Cooll B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with and electron-beam CT volumetric method. *Radiology*. 1998; 208: 807-14.
27. Detrano R, Tang W, Kang X, Mahaisavariya P, McCrae M, Garner D, et al. Accurate coronary calcium phosphate mass measurements from electron beam computed tomograms. *Am J Card Imaging*. 1995; 3: 167-73.
28. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, et al. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *Am J Roentgenol*. 2001; 176: 1295-8.
29. Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevruckow A, Kondos GT.

## Artigo de Revisão

- Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30.908 healthy individuals. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 163-9.
30. Secci A, Wong N, Tang W, Wang S, Doherty T, Detrano R. Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events. *Circulation.* 1997; 96: 1122-9.
31. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1285-92.
32. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology.* 2003; 228: 826-33.
33. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2004; 291: 210-5.
34. Schermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation.* 2001; 104: 1682-7.
35. Budoff MJ, Raggi P. Coronary artery disease progression assessed by electron-beam computed tomography. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 46E-50E.
36. Callister TQ, Raggi P, Coool B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1972-8.
37. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation.* 2002; 106: 1077-82.
38. Schermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Förster A, Friedrich G, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2006; 113: 427-37.
39. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002; 16: 341-51.
40. Touboul PJ, Vicaute E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, et al. Design, baseline characteristics and carotid intima-media thickness reproducibility in the PARC study. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 19:57-63.
41. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2004; 363: 369-70.
42. van Dam MJ, de Groot E, Clee SM, Hovingh GK, Roelants R, Brooks-Wilson A, et al. Association between increased arterial-wall thickness and impairment in ABCA1-driven cholesterol efflux: an observational study. *Lancet.* 2002; 359: 37-42.
43. Hovingh GK, Brownlie A, Bisoendial RJ, Dube MP, Levels JH, Petersen W, et al. A novel apoA-I mutation (L178P) leads to endothelial dysfunction, increased arterial wall thickness, and premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1429-35.
44. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1787-92.
45. Krishnan P, Balamurugan A, Urbina E, Srinivasan SR, Bond G, Tang R, et al. Cardiovascular risk profile of asymptomatic healthy young adults with increased carotid artery intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *J La State Med Soc.* 2003; 155: 165-9.
46. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 483-94.
47. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 1245-9.
48. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997; 96: 1432-7.
49. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14-22.
50. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1561-7.
51. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001; 357: 577-81.
52. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002; 106: 2055-60.
53. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007; 297: 1344-53.
54. Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2005; 6: 3.
55. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Crijns HJ. Effects of nifedipine on carotid and femoral arterial wall thickness in previously untreated hypertensive patients. *Blood Press Suppl.* 2003; 1: 22-9.
56. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1431-43.
57. Batkoff BW, Linker DT. Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry. *Catheter Cardiovasc Diagn.* 1996; 38: 238-41.
58. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boks W, Caracciolo E, Cohn JM, et al. The safety of intracoronary ultrasound: a multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation.* 1995; 91: 623-30.
59. Guedes A, Keller PF, L'Allier PL, Lesperance J, Gregoire J, Tardif JC. Long-term safety of intravascular ultrasound in nontransplant, nonintervened, atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 559-64.
60. Ramasubbu K, Schoenhagen P, Balgith MA, Brechtken J, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Repeated intravascular ultrasound imaging in cardiac transplant recipients does not accelerate transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1739-43.
61. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for aCGQquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1478-92.
62. Di Mario C, Görges G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1998; 19: 207-29.
63. Ricciardi MJ, Meyers S, Choi K, Pang JL, Goodreau L, Davidson CJ. Angiographically silent left main disease detected by intravascular ultrasound: a marker for future adverse cardiac events. *Am Heart J.* 2003; 146: 507-12.
64. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, van Houwelingen KG, Deppermann N, Schermund A, et al. Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores versus plaque progression as measured by serial intravascular ultrasound in left main coronary arteries. *Circulation.* 2004; 110: 1579-85.
65. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial

- long-term (&12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation*. 2003; 108: 2757-62.
66. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BC, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1071-80.
67. Scharf M, Bocksch W, Koschik DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104: 387-92.
68. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. *Circulation*. 2004; 110: 1061-8.
69. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295: 1556-65.
70. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007; 297: 499-508.
71. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2292-300.
72. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lespérance J, Heinson TM, et al. Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators. *JAMA*. 2007; 297: 1675-82.
73. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299: 1547-60.
74. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-504.
75. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 2217-25.
76. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Stillman AE, Moliterno DJ, Halliburton SS, Kuzmiak SA, et al. Non-invasive assessment of plaque morphology and remodeling in mildly stenotic coronary segments: comparison of 16-slice computed tomography and intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis*. 2003; 14: 459-62.
77. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, MacNeill B, Baum U, Pohle K, et al. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 842-7.
78. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1241-7.
79. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, et al. Improved detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation*. 2004; 109: 14-7.
80. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, et al. Non-invasive assessment of coronary plaque burden using multislice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1165-9.
81. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Kastrati A, Martinoff S, Schömig A. Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 312-8.
82. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 62-70.
83. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1161-70.
84. Crowe LA, Gatehouse P, Yang GZ, Mohiaddin RH, Varghese A, Charrier C, et al. Volume-selective 3D turbo spin echo imaging for vascular wall imaging and distensibility measurement. *J Magn Reson Imaging*. 2003; 17: 572-80.
85. Varghese A, Crowe LA, Mohiaddin RH, Gatehouse PD, Yang GZ, Nott DM, et al. Interstudy reproducibility of three dimensional volume-selective fast spin echomagnetic resonance for quantifying carotid artery wall volume. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 21: 187-91.
86. Mohiaddin RH, Burman ED, Prasad SK, Varghese A, Tan RS, Collins SA, et al. Glagov remodeling of the atherosclerotic aorta demonstrated by cardiovascular magnetic resonance: the CORDA asymptomatic subject plaque assessment research (CASPAR) project. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004; 6: 517-25.
87. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002; 106: 2884-7.
88. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Chaplin WF, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 106-12.
89. Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004; 110: 2336-41.
90. Yonemura A, Momiyama Y, Fayad ZA, Ayaori M, Ohmori R, Higashi K, et al. Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic plaques detected by noninvasive magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 733-42.
91. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991; 84: 1087-99.
92. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancée CT, Mastik F, Fietman P, van Egmond FC, et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14: 947-52.
93. Hodgson JM, Reddy KC, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 35-44.
94. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable and unstable coronary syndromes. *Circulation*. 2000; 101: 598-603.
95. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before and acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 106-11.
96. König A, Klaus V. Virtual histology. *Heart*. 2007; 93: 977-82.
97. de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF, Woutman HA, Bom N. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation*. 2000; 102: 617-23.
98. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002; 106: 2200-6.
99. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Ito Y, Kunishima A, Arai M, et al. Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter:

## Artigo de Revisão

- comparison between histology and integrated backscatter images. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 486-92.
100. Takiuchi S, Rakugi H, Honda K, Masuyama T, Hirata N, Ito H, et al. Quantitative ultrasonic tissue characterization can identify high-risk atherosclerotic alteration in human carotid arteries. *Circulation.* 2000;102: 766-70.
101. Nair A. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *Eurointervention.* 2007; 3: 113-20.
102. Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin cap fibrotheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2038-42.
103. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, et al. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart.* 2006; 92: 388-91.
104. Diethrich EB, Margolis PM, Reid DB. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: the carotid artery plaque virtual histology evaluation (CAPITAL) study. *J Endovasc Ther.* 2007; 14: 676-86.
105. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology.* 2001; 221: 285-99.
106. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111-5.
107. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993; 88: 2149-55.
108. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 573-9.
109. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 101: 1899-906.
110. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation.* 1989; 79: 93-100.
111. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1235-41.
112. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1279-89.
113. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006; 296: 2572-81.
114. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 1561-73.
115. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Arytety G, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 490-7.
116. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1505-15.
117. Cholesterol: the good the bad the stopped trials. *Lancet.* 2006; 368: 2034.
118. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. The ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2109-22.
119. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1620-30.
120. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, doubleblind trial. *Lancet.* 2007; 370: 153-60.
121. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of Torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1304-16.
122. Berry C, L'Allier PL, Grégoire J, Lespérance J, Levesque S, Ibrahim R, et al. Comparison of intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography for the assessment of coronary artery disease progression. *Circulation.* 2007; 115: 1851-7.
123. Brown BG. A direct comparison of intravascular ultrasound and quantitative coronary arteriography: implications for measures of atherosclerosis as clinical surrogates. *Circulation.* 2007; 115: 1824-6.
124. 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; 113: 2826-34.
125. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, et al. The ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation.* 2008; 117: 2458-66.
126. Brener SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R, Chen M, Tuzcu EM, Hu T, et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J.* 2006; 152: 1059-63.
127. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1557-65.
128. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. The Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 29-38.
129. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; 352: 20-8.
130. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-59.