

RAFAEL CAVALCANTE E SILVA

**Validação de índices angiográficos e da angiotomografia
computadorizada utilizando o ultrassom intravascular como
padrão-ouro para quantificar a extensão da doença
aterosclerótica coronariana**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Rafael Cavalcante e

Validação de índices angiográficos e da angiotomografia computadorizada utilizando o ultrassom intravascular como padrão-ouro para quantificar a extensão da doença aterosclerótica coronariana / Rafael Cavalcante e Silva. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Pedro Alves Lemos Neto.

Descritores: 1.Arteriosclerose 2.Doença da artéria coronariana 3.Placa arteriosclerótica 4.Tomografia computadorizada multidetectores/utilização 5.Tomografia computadorizada multidetectores/estatística & dados numéricos 6.Ultrasonografia intravascular 7.Vasos coronários/ultrasonografia 8.Processamento de imagem assistida por computador

USP/FM/DBD-059/15

Dedicatória

*A meus amores **Ticiana, Davi e Vitor**, a um só tempo a minha base e o meu norte.*

*A meus pais **Fred e Anamaria**, a quem devo tudo o que sou.*

*A meus irmãos **Ricardo e Roberta** meus primeiros e mais antigos companheiros nessa longa jornada da vida.*

Agradecimentos

A **Ticiana**, meu amor, que esteve sempre a meu lado, me ensinando disciplina e determinação. Que dividiu comigo as angústias do trabalho e deu a mim todo o suporte para enfrentar as barreiras encontradas.

A meu grande pai **Fred**, que muito me ensinou com seu exemplo de caráter, honestidade e de sede de conhecimento e cultura.

A minha admirável mãe **Anamaria**, primeira Doutora da família, grande exemplo de força, perseverança e realização.

A meu orientador **Prof. Dr. Pedro Lemos**, pelos inestimáveis ensinamentos. Me guiou com conselhos valiosos e, sobretudo, com o exemplo de trabalho incessante na busca pela excelência. Seu talento extraordinário como pesquisador, professor e médico irá contribuir de forma incalculável para a nossa sociedade. Sua indicação para minha próxima empreitada será para mim de enorme valor e impossível de retribuir.

Ao amigo **Breno Falcão**, grande parceiro e maior realizador desse projeto, seu brilhantismo sempre me instigou a crescer e melhorar profissionalmente.

Aos amigos **João Luiz Falcão, Gustavo Rique e Thaís Pinheiro**, imprescindíveis parceiros que contribuíram sobremaneira para realização deste trabalho.

Ao amigo **Márcio Sommer**, colega mais destacado da turma de residência, contribuiu de forma inestimável com suas revisões e valiosos conselhos a respeito do trabalho.

A meu chefe e amigo **Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Jr.**, médico, pesquisador e professor brilhante. Seu exemplo de caráter e de excelência ficarão marcados em mim para sempre. Sempre me apoiou como a um filho. Seu incentivo para entrar na vida acadêmica e as oportunidades que me criou foram fundamentais para a realização deste trabalho.

À querida **Patrícia Pereira**, responsável pelo cuidado com os pacientes e com os alunos da pós-graduação. Seu tratamento respeitoso e carinhoso foram muito importantes.

A todos os colegas médicos, profissionais de enfermagem, técnicos de radiologia, e secretários do Serviço de Hemodinâmica do InCor, que contribuíram com seu trabalho e esforço diários para o cuidado com os pacientes incluídos neste trabalho.

Aos amigos **Jamil Cade**, **Breno Falcão**, **Cristiano Guedes**, **Ryan Falcão** e meu irmão **Ricardo Cavalcante** pelo incentivo e suporte dados no trabalho diário no Hospital São Camilo, de onde tive que me ausentar diversas vezes para realizar atividades relacionadas a este trabalho.

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

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

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

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

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Avaliação clínica e sua limitação na estratificação de risco cardiovascular.....	02
1.2	Importância da carga aterosclerótica e sua quantificação.....	03
1.3	Métodos para a quantificação da carga aterosclerótica.....	06
1.3.1	Angiografia coronária convencional.....	06
1.3.2	Ultrassom intracoronário.....	07
1.3.2.1	Volume percentual de ateroma.....	08
1.3.3	Angiotomografia coronariana de múltiplos detectores.....	10
2	OBJETIVOS.....	14
3	MÉTODOS.....	16
3.1	População.....	17
3.2	Ultrassom intracoronário – Aquisição e análise.....	18
3.3	Angiotomografia coronariana – Aquisição e análise.....	19
3.3.1	Quantificação da Carga Global de Doença Aterosclerótica Coronária pela Angiotomografia.....	21
3.3.2	Escores angiotomográficos previamente descritos.....	22
3.3.3	Escores angiográficos adaptados à angiotomografia.....	24

3.3.4	Construção do novo escore angiotomográfico “ <i>Soft Plaque Score</i> ”.....	26
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5	RESULTADOS	31
5.1	População.....	32
5.2	Achados do USIC e angiotomografia coronariana.....	32
5.3	Correlação dos escores angiotomográficos com o ultrassom intracoronário.....	36
5.4	Acurácia dos escores para predição de VPA alto.....	38
5.5	Sumário dos resultados.....	41
6	DISCUSSÃO	42
6.1	Avaliação quantitativa da angiotomografia coronária.....	43
6.2	Avaliação qualitativa da angiotomografia coronária.....	45
6.3	Validação interna.....	47
6.4	Limitações.....	48
7	CONCLUSÃO	50
8	REFERÊNCIAS	52

Listas

SIGLAS E ABREVIATURAS

ASCVD	<i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>
ASTEROID	<i>A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden</i>
ATC	Angiotomografia coronariana
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
CONFIRM	<i>Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry</i>
CORE 64	<i>Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography</i>
DE	Diâmetro de estenose
DP	Desvio padrão
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICP	Intervenção coronária Percutânea
IIQ	Intervalo Interquartil
IMC	Índice de massa corpórea
ITB	Índice tornozelo-braquial
MEE	Membrana elástica externa
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
PREDICTION	<i>Prediction of Progression of Coronary Artery Disease and Clinical Outcome Using Vascular Profiling of Shear Stress and Wall Morphology</i>
PROSPECT	<i>Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree</i>
REVERSAL	<i>Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SATURN	<i>Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin</i>
SIS	<i>Segment Involvement Score</i>
SSS	<i>Segment Stenosis Score</i>
USIC	Ultrassom intracoronário
VPA	Volume percentual do ateroma

TABELAS E FIGURAS

TABELA 1	Características basais.....	33
TABELA 2	Achados do ultrassom intracoronário.....	34
TABELA 3	Escore angiotomográficos.....	35
TABELA 4	Comparação entre os escores angiotomográficos e o volume percentual de atheroma (VPA) médio aoUSIC. As colunas mostram os coeficientes de correlação de Spearman e a estatística-C para a detecção de VPA > 41,8%	36
FIGURA 1	Correlação entre o <i>SSS Score</i> e o VPA médio	37
FIGURA 2	Correlação entre o <i>Soft Plaque Score</i> e o VPA médio.....	38
FIGURA 3	Curva ROC para a capacidade de detecção de VPA > 41,8% do escore <i>SSS</i>	39
FIGURA 4	Curva ROC para a capacidade de detecção de VPA > 41,8% do novo “ <i>Soft plaque score</i> ”	40

Resumo

Silva RC. *Validação de índices angiográficos e da angiotomografia computadorizada utilizando o ultrassom intravascular como padrão-ouro para quantificar a extensão da doença aterosclerótica coronariana.* [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A extensão da doença arterial coronariana (DAC) é um dos mais fortes preditores de eventos cardiovasculares adversos. Estratégias capazes de quantificar acuradamente a gravidade da doença coronária podem implicar em melhora na avaliação prognóstica, na orientação terapêutica e na avaliação da progressão da doença. O ultrassom intracoronário (USIC) tornou-se o método padrão-ouro para quantificação da aterosclerose devido à sua habilidade em avaliar diretamente as placas ateroscleróticas. A angiotomografia coronária tem surgido como uma útil alternativa não invasiva ao USIC para avaliação de pacientes com DAC. Entretanto, pouco se sabe a respeito da sua habilidade em estimar, de modo acurado, a carga aterosclerótica coronariana global. **Objetivo:** Comparar diversos escores angiotomográficos que avaliam a extensão da DAC utilizando o USIC multivascular como padrão-ouro. **Métodos:** Pacientes com doença coronariana diagnosticada, em programação para intervenção percutânea foram incluídos prospectivamente. Pelo menos uma de três características de alto risco era necessária para inclusão: doença multiarterial, diabetes melitus e/ou síndrome coronária aguda à admissão. Todos os pacientes foram submetidos a ultrassom intracoronário multivascular e angiotomografia coronária. Escore de cálcio e cinco outros escores previamente descritos foram calculados com base na imagem da angiotomografia coronária e comparados com o volume percentual de ateroma (VPA) médio derivado do USIC. Um novo escore angiotomográfico foi criado e também comparado ao USIC. **Resultados:** Um total de 62 pacientes foram incluídos. Todos com exceção de um escore apresentaram baixa a moderada correlação, estatisticamente significativa, com o VPA derivado do USIC. O novo escore angiotomográfico criado demonstrou a mais forte correlação com o VPA ao USIC ($\rho=0,73$, $p<0,001$) e a maior área sob a curva ROC (estatística-C = 0,90) para predizer um VPA médio dicotomizado alto. **Conclusões:** Enquanto escores angiotomográficos foram capazes de estimar a carga aterosclerótica coronária global, um recém criado escore pode ser uma ferramenta útil para a quantificação da extensão da DAC em pacientes de alto risco.

Descritores: 1.Arteriosclerose 2.Doença da artéria coronariana 3.Placa arteriosclerótica 4.Tomografia computadorizada multidetectores/utilização 5.Tomografia computadorizada multidetectores/estatística & dados numéricos 6.Ultrasonografia intravascular 7.Vasos coronários/ultrasonografia 8.Processamento de imagem assistida por computador

Abstract

Silva RC. *Validation of scoring systems derived from coronary conventional invasive and computed tomography angiography, using intravascular ultrasound as gold-standard, to estimate atherosclerotic disease extension.* [Thesis] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Background: The extent of coronary artery disease (CAD) is one the most powerful predictors of cardiovascular outcomes. Strategies that accurately quantify coronary artery disease severity are expected to improve prognosis assessment, treatment guidance and evaluation of disease progression. Intravascular ultrasound (IVUS) has become the gold-standard method to quantify atherosclerosis due to its ability to directly analyze atherosclerotic plaques. Coronary computed tomography angiography (CTA) has emerged as a useful non-invasive alternative to IVUS for assessing patients with CAD. Nevertheless, little is known about its ability to accurately estimate global atherosclerotic burden. **Objective:** To compare several coronary CTA scoring systems assessing CAD extent with gold-standard multivessel intravascular ultrasound. **Methods:** Patients with diagnosed coronary disease scheduled for percutaneous intervention were prospectively enrolled. For all patients, coronary CTA and multivessel IVUS were obtained. Calcium score and 5 previously reported scores were calculated from coronary CTA imaging and compared to average IVUS-derived percent atheroma volume (PAV). A novel coronary CTA score was constructed and also compared to IVUS. **Results:** A total of 62 patients were included. All but one previously described scoring system showed a significant low-to-moderate association with IVUS-derived PAV. The newly developed “*soft plaque*” coronary CTA score demonstrated the strongest correlation with IVUS-PAV ($\rho=0.73$, $p<0.001$) and the greatest area under the ROC curve (C-statistic = 0.90) to predict a high dichotomized PAV. **Conclusions:** While coronary CTA scores were able to assess total atherosclerotic burden in patients with coronary disease, a newly described CTA scoring system may be a promising non-invasive tool to quantify disease extent in high-risk patients with known CAD.

Descriptors: 1.Atherosclerosis 2.Coronary artery disease 3.Plaque, Atherosclerotic 4.Multidetector computed tomography/utilization 5.Multidetector computed tomography/statistic & numerical data 6.Intravascular ultrasonography 7.Coronary vessel/ultrasonography 8.Computer-assisted image processing

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Avaliação clínica e sua limitação na estratificação de risco

A identificação de pacientes em risco de desenvolver eventos cardiovasculares relacionados à doença arterial coronariana é um dos maiores desafios da cardiologia atual. Este risco está relacionado à presença de fatores de risco cardiovasculares (idade, sexo, diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, tabagismo). Assim, várias ferramentas (escores) que levam em conta características clínicas e demográficas (ex: *Framingham Risk Score*, *European SCORE*, *ASCVD score*) foram desenvolvidas e são utilizadas na prática clínica para predizer o risco de eventos cardiovasculares futuros.(1-3) Esses algoritmos permitem a estratificação de indivíduos em categorias de risco (baixo, intermediário e alto) para se determinar a necessidade e a intensidade de intervenções modificadoras deste risco.

Esses escores têm, entretanto, diversas limitações que reduzem sua habilidade em discriminar acuradamente categorias de risco.(4) Além disso, foram descritas variações da gravidade da doença arterial coronariana para cada nível de exposição a fatores de risco, provavelmente relacionada à duração dessa exposição bem como à susceptibilidade genética e outros fatores bioquímicos e ambientais.(5, 6)

Outras características obtidas da história clínica, exame físico e exames complementares podem adicionar poder discriminativo aos escores de risco e ajudar na tomada de decisão quanto à estratégia de prevenção a se adotar.(7) A presença de história familiar positiva para doença arterial coronariana

precoce está associada a um aumento importante do risco cardiovascular, independente de outros fatores de risco tradicionais.(8, 9) Da mesma forma, o rastreamento de doença arterial periférica através do índice tornozelo-braquial (ITB) pode ajudar na melhor discriminação de risco cardiovascular. Uma metanálise recente demonstrou que o índice tornozelo-braquial baixo (<0.9) está associado ao dobro da mortalidade em 10 anos, quando comparada à predita pelo escore de *Framingham*. Dessa forma, a inclusão do ITB na estratificação de risco cardiovascular utilizando o escore de *Framingham* resultaria em taxas de reclassificação e mudança nas recomendações de tratamento da ordem de 19% para homens e 36% para mulheres.(10)

Alguns métodos de imagem também mostraram-se capaz de adicionar acurácia aos escores clínicos na estratificação de risco cardiovascular.(11) Entre eles, o cálculo do escore de cálcio coronariano através da tomografia computadorizada cardíaca tem se mostrado extremamente útil nesse cenário, sobretudo nos pacientes de risco cardiovascular intermediário. No estudo MESA, o *Net Reclassification Index* para o escore de cálcio foi de 25%.(12)

1.2 Importância da carga aterosclerótica e sua quantificação

A grande maioria dos estudos em estratificação de risco cardiovascular é focada na prevenção primária de eventos, em populações de indivíduos assintomáticos e sem diagnóstico estabelecido de doença aterosclerótica. Isso ocorre, entre outras razões, por serem os pacientes portadores de qualquer

forma de doença aterosclerótica, considerados de alto risco para novos eventos adversos cardiovasculares.

Assim, como em qualquer processo patológico, a quantificação da doença aterosclerótica coronária tem, sobretudo nestes indivíduos de maior risco, papel fundamental na previsibilidade de eventos futuros e, portanto, na definição da agressividade da estratégia terapêutica a ser adotada para se evitar que estes eventos ocorram.

De fato, a carga de doença aterosclerótica é um dos mais importantes preditores independentes de morbi-mortalidade cardiovascular.(13) Já foi extensamente demonstrado que a função ventricular é um potente fator prognóstico. Entretanto, mesmo os efeitos adversos da disfunção ventricular sobre o prognóstico são maiores quanto maior for a carga aterosclerótica coronariana. Além disso, a associação de fatores de risco clínicos com a mortalidade cardiovascular, é parcial ou totalmente explicada pela carga aterosclerótica coronária e função ventricular.(14)

Um estudo recente avaliou a utilidade da carga aterosclerótica à angiografia coronária convencional e da carga isquêmica à cintilografia de perfusão miocárdica na predição de eventos em pacientes com doença arterial coronariana crônica. Observou-se que a carga aterosclerótica, mas não a carga isquêmica, foi preditora independente de morte, infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda sem supra-desnivelamento de ST, em um seguimento médio de 4,69 anos.(15)

O estudo PROSPECT avaliou preditores de eventos em pacientes em prevenção secundária de doença cardiovascular após um episódio de síndrome coronariana aguda. Imagem com ultrassom intracoronário foi obtida de toda a árvore coronariana. Três características ultrassonográficas da placa aterosclerótica não-culpada pelo evento índice correlacionaram-se de forma independente com a ocorrência de eventos no seguimento de 3 anos. Placas apresentando carga aterosclerótica > 70%, área luminal mínima < 4,0 mm² ou fenótipo de fibroateroma de capa fina à histologia virtual se associaram mais frequentemente a novos eventos cardíacos adversos. À angiografia, as lesões culpadas por estes eventos mostraram-se discretas (diâmetro de estenose médio = 32,3 ± 20,6%), de forma que a gravidade angiográfica da lesão não foi útil em discriminar os pacientes que apresentariam eventos no seguimento.(16)

De forma interessante, uma subanálise do estudo PROSPECT avaliou a capacidade de variáveis clínicas e angiográficas em discriminar os pacientes que apresentavam pelo menos uma das três características ultrassonográficas preditoras de eventos futuros. Embora o escore de Framingham tenha se associado de forma independente com a presença de características de placa de alto risco, este teve baixo poder discriminação para detectar tais pacientes (cutoff ótimo para o escore de Framingham 8, área sob a curva ROC 0,55). Quando as variáveis angiográficas foram adicionadas ao modelo multivariado, apenas o número de lesões não culpadas e o número de ramos laterais afetados associaram-se de forma independente ao grupo de alto risco. A

adição destas características angiográficas melhorou apenas discretamente o poder de discriminação do modelo (área sob a curva ROC 0,64).(17)

Estes dados mostram a importância potencial de uma avaliação pormenorizada da árvore coronária com imagem dos três vasos, seja esta invasiva ou não-invasiva, para uma análise quantitativa e qualitativa da placa que possa permitir uma estratificação de risco mais acurada.

1.3 Métodos para a quantificação da carga aterosclerótica

1.3.1 Angiografia coronariana convencional

A quantificação da carga aterosclerótica coronária global é possível pelo advento de diversos métodos de imagem. O mais tradicionalmente utilizado é a angiografia coronária. Diversos índices angiográficos para se quantificar a extensão da gravidade da doença coronariana e assim predizer prognóstico foram propostos.(18) Mais recentemente, nosso grupo criou e validou índice semelhante.(19, 20) Esses índices contemplam o número de vasos acometidos, a gravidade e localização das lesões (proximal ou distal) e a quantidade de miocárdio em risco. Forte correlação desses índices com o prognóstico da doença coronariana aterosclerótica foi demonstrada.(18) A angiografia, porém, por sua característica de avaliar apenas o lúmen arterial,

tem importantes limitações na determinação da real carga aterosclerótica da árvore coronária.

Recentemente, alguns desses índices angiográficos foram validados pela correlação com o método padrão-ouro, o ultrassom intracoronário. Neeland et al, avaliaram a correlação de dez índices angiográficos descritos numa população de 3600 pacientes submetidos a cineangiocoronariografia. Os escores correlacionaram fortemente entre si com coeficientes de correlação de spearman entre 0,79 e 0,98; $p < 0,0001$. Em uma subpopulação de 50 pacientes com ultrassom intracoronário da artéria descendente anterior, todos os escores angiográficos correlacionaram-se significativamente com a carga de placa média, com coeficientes de correlação de Spearman entre 0,56 e 0,78; $p < 0,0001$.(21)

1.3.2 Ultrassom intracoronário

Com o advento do ultrassom intracoronário (USIC), nos foi permitido ter uma visão mais direta e detalhada da placa aterosclerótica coronariana *in vivo*. Diversos estudos têm demonstrado que frequentemente ocorre uma discrepância entre o grau de acometimento aterosclerótico real e a alteração correspondente sobre a luz vascular.(22-24) Em uma série com 884 segmentos de referência angiograficamente normais, apenas 6,8% eram livres de aterosclerose, com uma carga de placa média de 51% encontrada proximal ou distalmente à lesão alvo.(25) O USIC permite avaliar e quantificar as

dimensões arteriais, o volume da placa e a presença de remodelamento arterial, mesmo em pacientes sem redução do calibre luminal à angiografia.(22, 23) Por esses e outros achados o ultrassom intracoronário é considerado o método padrão-ouro para visualizar a placa e a parede coronária *in vivo* e para a determinação da carga aterosclerótica total da árvore coronária.(26)

1.3.2.1 Volume percentual do ateroma

Diversos estudos demonstraram a importância da quantificação da carga global de aterosclerose com o uso do USIC. Nicholls et al, demonstraram forte associação de fatores de risco tradicionais como sexo masculino, diabetes, hipertensão arterial e HDL colesterol baixo com maior carga aterosclerótica global avaliada pelo volume percentual de ateroma (VPA) ou carga de placa média ao USIC.(27) No estudo de Puri et al, observou-se forte associação entre alto volume percentual de ateroma médio (VPA médio > 41,8%) e a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores no seguimento de dois anos em pacientes em prevenção secundária de doença coronariana com uso de estatinas. Neste estudo, a taxa de eventos para pacientes no quartil mais alto (VPA > 41,8%) foi de 12% enquanto que nos 3 quartis menores (VPA < 41,8%) foi de 5,7%; 7,9% e 5,1% para os quartis 3, 2 e 1, respectivamente (log-rank $p=0,001$). (28) No estudo PREDICTION, a carga de placa basal ao nível da lesão foi preditora independente de aumento na

área da placa e de diminuição na área da luz num seguimento de 6 a 10 meses. Carga de placa grande foi também preditora de piora de obstruções luminiais clinicamente relevantes, tratadas com intervenção coronária percutânea no seguimento.(29)

Além de sua associação com o prognóstico, a quantificação da carga de placa em pacientes portadores de doença arterial coronariana tem importante papel na avaliação da progressão / regressão de doença e na monitorização do tratamento com estatinas.

No estudo REVERSAL, 654 pacientes foram randomizados para tratamento com pravastatina 40 mg (tratamento moderado para redução do LDL colesterol) ou com atorvastatina 80 mg (tratamento intensivo para redução do LDL colesterol). Através da avaliação da carga aterosclerótica coronariana global com USIC, observou-se que no grupo de tratamento moderado houve progressão de doença, traduzido pelo aumento no volume percentual de ateroma de 2,7% (IC95% 0,2% a 4,7%, p=0,001) no seguimento de 18 meses. Já no grupo de tratamento intensivo não se observou tal progressão: VPA = - 0,4% (IC95% -2,4% a 1,5%, p=0,98).(30)

O estudo ASTEROID avaliou a hipótese de regressão de aterosclerose com um tratamento mais agressivo com rosuvastatina 40 mg utilizando o USIC para quantificar a carga aterosclerótica coronariana. Neste estudo, 349 pacientes foram avaliados com USIC basal e após 2 anos de tratamento hipolipemiante intensivo. Foi observada redução no VPA da ordem de -0,98% ± 3,15%, p<0,001. Regressão de aterosclerose foi observada em 78% dos pacientes.(31)

Mais recentemente, o estudo SATURN comparou duas estratégias de tratamento hipolipemiante intensivo (Atorvastatina 80 mg x Rosuvastatina 40 mg) para a regressão de aterosclerose, também utilizando o USIC para a quantificação da carga aterosclerótica coronariana. Observou-se redução no VPA com ambas as estratégias: de 0,99% (IC 95%, -1,19 a -0,63) com atorvastatina e de 1,22% (IC 95%, -1,52 a -0,90) com rosuvastatina ($p=0,17$). Mais de 60% dos pacientes em ambos os grupos experimentaram alguma regressão na carga aterosclerótica medida pelo USIC.(32)

Embora esse conjunto de dados forneçam robustez à análise da carga aterosclerótica coronariana global com ultrassom intracoronário, este método tem a grande limitação de ser um método invasivo e pouco prático para a análise de toda a árvore coronária. Um método que forneça avaliação equivalente ao USIC, porém de forma não-invasiva, tem potencial para se tornar o padrão-ouro para este fim.

1.3.3 Angiotomografia coronariana de múltiplos detectores

A angiotomografia coronariana tem cada vez mais sido utilizada como uma modalidade de imagem não invasiva para detectar doença arterial coronariana.(33, 34) Utilizando-se a angiografia coronária convencional como referência, a angiotomografia se mostrou com boa acurácia na detecção de estenoses nas artérias coronárias. No estudo CORE-64, que avaliou 291 pacientes utilizando a angiografia convencional como padrão-ouro, a

angiogramografia coronariana mostrou-se com boa acurácia para detecção ou exclusão de estenoses coronárias maiores ou iguais a 50%, com uma área sob a curva ROC 0,93. A sensibilidade foi de 85%, especificidade 90%, valor preditivo positivo 91% e valor preditivo negativo 83%.(35)

Rochitte et al, demonstraram que a combinação de angiografia e perfusão através da tomografia computadorizada cardíaca teve boa acurácia para identificar pacientes com doença coronariana hemodinamicamente significativa, definida pela presença de lesão > 50% na angiografia convencional causando defeito de perfusão na cintilografia miocárdica.(36)

A angiogramografia também tem sido utilizada na avaliação quantitativa e qualitativa da carga aterosclerótica coronária global. Similarmente ao USIC, a angiogramografia permite avaliação da progressão / regressão da aterosclerose coronariana. Zeb et al, demonstraram menor progressão de placas não-calcificadas e hipoatenuantes em pacientes em uso de estatinas comparado a não usuários, através de análise seriada da angiogramografia coronariana.(37)

Na estratificação de risco cardiovascular, o valor prognóstico da angiogramografia é independente e incremental ao fornecido por fatores de risco clínicos tradicionais assim como ao fornecido pelo escore de cálcio e pela cintilografia de perfusão miocárdica.(38-41) Hou et al demonstraram clara correlação entre a mortalidade e a carga aterosclerótica na angiogramografia coronariana (ausência de placa 0,8%, doença não obstrutiva 3,7%, doença uniarterial 27,6%, doença biarterial 35,5%, e doença triarterial 57,7%; $p < 0,001$). A área sob a curva ROC (AUC) mostrou valor incremental da angiogramografia coronariana e do escore de cálcio sobre as características

clínicas para a predição de eventos cardíacos adversos: AUC 0,71 para fatores de risco clínicos, AUC 0,82 com a adição do escore de cálcio e AUC 0,93 com a adição da angiotomografia coronariana.(42)

Assim como o USIC, a angiotomografia coronariana tem a vantagem de permitir a avaliação da placa aterosclerótica não obstrutiva. No estudo de Bittencourt et al, que incluiu 3242 pacientes, com mediana de seguimento de 3,6 (2,1 – 5,0) anos, a doença coronária não obstrutiva (<50% diâmetro de estenose), quando extensa (> 4 segmentos coronarianos acometidos), apresentou risco elevado (HR = 3,1 IC95% 1,5 – 6,4) de morte ou infarto do miocárdio. De forma interessante, esse elevado risco de eventos foi equivalente aos pacientes com doença coronária obstrutiva (diâmetro de estenose > 50%) não extensa (\leq 4 segmentos acometidos) (HR = 3,0 IC 95% 1,3 – 6,9).(43) Assim, uma avaliação além do lumen coronariano e do grau de obstrução, que inclua a análise das placas não obstrutivas, aumenta poder de discriminação de risco cardiovascular.

A análise qualitativa da placa aterosclerótica coronariana pela angiotomografia também fornece informação prognóstica adicional. Motoyama et al, demonstraram que pacientes apresentando segmentos coronários com remodelamento positivo e placas com baixa atenuação na angiotomografia tinham maior risco de desenvolver uma síndrome coronariana aguda em um seguimento de 27 ± 10 meses.(44)

Enquanto alguns estudos confirmam a associação da presença e número de placas não calcificadas com pior prognóstico (41, 45) outros

encontram, de forma contrária, correlação entre mortalidade e quantidade de placas calcificadas ou mistas.(42, 46, 47)

Alguns escores foram propostos se analisar a angiotomografia com vistas à avaliação quantitativa e/ou qualitativa da carga aterosclerótica coronariana. Os escores *Segment Stenosis Score* (SSS) e *Segment Involvement Score* (SIS) propostos por Min et al, se mostraram preditores independentes de mortalidade total e tem sido utilizados para a quantificação da carga aterosclerótica coronária pela angiotomografia. Ambos não levam em consideração a avaliação qualitativa da placa de ateroma.(48) Um escore derivado do registro multicêntrico CONFIRM foi também validado por associação com mortalidade total. Neste estudo, a presença de lesões > 50% e de placas calcificadas ou mistas se associaram de forma independente à mortalidade.(47)

Devido à divergência quanto à associação entre características qualitativas da placa aterosclerótica coronária e eventos cardíacos adversos, a melhor forma de se analisar a angiotomografia coronariana para a predição de eventos cardíacos adversos futuros não está bem estabelecida. Além disso, embora a correlação da angiotomografia com o USIC tenha sido demonstrada em diversos estudos, na maioria destes a comparação se deu com uma abordagem por lesão ou por segmento arterial, geralmente restringindo a análise a segmentos com doença. Pouco se conhece sobre a performance diagnóstica da angiotomografia comparada ao USIC numa abordagem por paciente, analisando toda a árvore coronária, incluindo segmentos com e sem aterosclerose.

Objetivo

2 OBJETIVO

Determinar a melhor abordagem analítica para a angiotomografia coronariana de múltiplos detectores com vistas à quantificação da carga aterosclerótica coronária global, utilizando-se a ultrassonografia intracoronária multiarterial como método padrão-ouro comparador.

Métodos

3 Métodos

3.1 População

O presente estudo é uma subanálise de um estudo prospectivo previamente aprovado pela comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pacientes portadores de doença aterosclerótica coronariana, referidos por indicação clínica para intervenção coronária percutânea (ICP) foram incluídos entre 2006 e 2008. Uma ou mais características de alto risco era necessária para inclusão: doença multiarterial e/ou diabetes melito e/ou apresentação clínica de síndrome coronariana aguda. Os pacientes também necessitavam ter pelo menos um vaso não alvo passível de ser avaliado comUSIC. Os operadores eram fortemente encorajados a adquirir imagem deUSIC dos três territórios coronarianos. Os principais critérios de exclusão foram: pacientes comIAM com supradesnivelamento do segmento ST, cirurgia de revascularização miocárdica prévia, instabilidade hemodinâmica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 30%, creatinina sérica > 2 mg/dL e história de alergia a contraste iodado. Os procedimentos de ICP foram guiados por ultrassom intracoronário (USIC). Estes pacientes foram submetidos, previamente à intervenção percutânea guiada por ultrassom intracoronário, à realização de angiotomografia coronariana e cineangiocoronariografia. Todos os participantes obtiveram informações sobre os procedimentos realizados e

sobre a programação de seguimento bem como assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2 Ultrassom intracoronário – Aquisição e análise

As imagens de ultrassom intracoronário foram obtidas com o cateter Eagle Eye 20 MHz (Volcano Corp, Rancho Cordova, CA, EUA) após administração de nitroglicerina intracoronária (100 a 200 µg), com puxada automática contínua a 0,5 mm/s. Os contornos da luz vascular e da membrana elástica externa (MEE) foram traçados posteriormente, de modo *off-line*, utilizando-se o software pcVH 2.2 (Volcano Corp, Rancho Cordova, CA, EUA). Área de placa foi calculada como a diferença entre as áreas da MEE e da luz vascular.

$$\text{Área de placa} = \text{área da MEE} - \text{área da luz}$$

Carga de placa percentual foi calculada como $100 \times \text{área de placa} / \text{área MEE}$.

$$\text{Carga de placa (\%)} = \frac{\text{área de placa}}{\text{área da MEE}} \times 100$$

O Volume percentual de ateroma (VPA) médio por paciente foi calculado como a média de todas as cargas de placa de todos os *frames* de todos os vasos de cada paciente.

$$\text{VPA médio} = \frac{\text{Média das áreas de MEE} - \text{Média das áreas lúminais}}{\text{Média das áreas de MEE}}$$

O VPA médio foi definido como o parâmetro primário de USIC para a quantificação da carga aterosclerótica coronariana global. (27, 28, 30-32, 49-51)

3.3 Angiotomografia coronariana – Aquisição e análise

Em todos os casos, utilizou-se tomógrafo de 64 colunas de detectores Aquillion 64 (Toshiba America Medical Systems, Tustin, EUA). Os pacientes receberam nitrato sublingual (Dinitrato de isossorbida 5 mg) e, caso a frequência cardíaca estivesse acima de 65 batimentos por minuto, metoprolol endovenoso, até a dose máxima de 15 mg era administrado. Inicialmente obtinha-se o escore de cálcio por meio da aquisição prospectiva sincronizada pelo eletrocardiograma, usando colimação de 4 mm por 3 mm. Independentemente do valor do escore de cálcio, obteve-se uma fase contrastada de todos os pacientes. Para a angiotomografia, o protocolo de

aquisição era modificado, utilizando-se colimação de 64 mm por 0,5 mm e tempo de rotação mínimo (400 ms). Os demais parâmetros de aquisição eram ajustados conforme sexo, peso e frequência cardíaca do paciente. Após a injeção de contraste com Iopamidol 370 mg iodo/ml (Schering, Berlim, Alemanha), a aquisição helicoidal das imagens era iniciada quando se alcançava atenuação luminal de 180 unidades Hounsfield (UH) na aorta torácica descendente. Uma vez concluída a aquisição, realizava-se a reconstrução tridimensional das imagens em diferentes fases do ciclo cardíaco e os dados eram transferidos para uma estação de trabalho específica (Vítrea 2 v3.9, Vital Images Inc., Plymouth, EUA).(52)

Todas as análises foram realizadas por pelo menos dois operadores experientes que não conheciam as informações clínicas, angiográficas ou ultrassonográficas dos pacientes. Em caso de dúvida ou discordância, o resultado final era atingido por consenso. Para o cálculo do escore de cálcio utilizou-se o método descrito por Agatston AS et al.(53) Para a angiotomografia a árvore coronária foi dividida em 28 segmentos arteriais como previamente descrito e recomendado.(54, 55) Estruturas teciduais $> 1 \text{ mm}^2$ existentes no lúmen arterial ou adjacente a este, passíveis de serem diferenciadas do tecido pericárdico, gordura epicárdica ou da própria luz do vaso, foram consideradas placas ateroscleróticas.(48) Cada segmento arterial foi visualmente avaliado para a presença de placas ateroscleróticas utilizando-se uma gradação da redução luminal adaptada da recomendada na diretriz da *Society of Cardiovascular Computed Tomography*. (55)

0 - ausência de placa

1 - placa não-obstrutiva

2 - estenose luminal mínima - diâmetro de estenose(DE) < 30%

3 - estenose luminal discreta - DE de 30% a 49%

4 - estenose luminal moderada - DE de 50% a 69%

5 - estenose luminal grave - DE de 70% a 90%

6 - suboclusão / oclusão coronária

Em seguida, todas as placas de ateroma identificadas foram classificadas qualitativamente como calcificadas, não-calcificadas ou mistas. Calcificação coronária foi determinada pelo limiar de 130 unidades Hounsfield. Placas não-calcificadas foram determinadas por ter densidade menor que o sangue contrastado. Caso essas placas apresentassem qualquer área de calcificação, eram então classificadas como mistas.(47)

3.3.1. Quantificação da Carga Global de Doença Aterosclerótica Coronária pela Angiotomografia

O presente estudo investigou o valor da angiotomografia como ferramenta para a avaliação da carga de doença aterosclerótica coronária através de um fluxograma de validação pré-estabelecido. Diferentes escores foram avaliados em etapas, seguindo o seguinte critério:

- 1) Validação de escores angiotomográficos previamente descritos na literatura
- 2) Validação de escores angiotomográficos derivados de esquemas analíticos existentes para a angiografia invasiva convencional
- 3) Validação de novo escore angiotomográfico elaborado no contexto do presente estudo.

A seguir, detalhamos as definições e métodos utilizados em cada um dos escores angiotomográficos avaliados:

3.3.2 Escores angiotomográficos previamente descritos

O escore de cálcio e 3 outros escores frequentemente utilizados foram aplicados.

Segment Stenosis Score (SSS) (48)

Cada segmento coronário é classificado como tendo estenose luminal ausente ou mínima – diâmetro de estenose estimado <30% – [0], estenose luminal discreta – diâmetro de estenose estimado de 30% a 49% – [1], estenose luminal moderada – diâmetro de estenose estimado de 50% a 69% – [2], estenose luminal grave – diâmetro de estenose estimado $\geq 70\%$ – [3]. Os escores individuais de cada segmento são somados para se obter o escore final.

Segment Involvement Score (SIS) (48)

O escore é calculado como o número total de segmentos arteriais coronarianos com placa aterosclerótica, independente da gravidade da redução luminal por ela provocada, leve, moderada ou grave.

Escore CONFIRM (47)

O escore CONFIRM foi obtido através da calculadora online disponível em www.ctconfirm.org/risk. Este inclui variáveis clínicas e angiotomográficas. As variáveis clínicas são: idade, sexo, colesterol total, HDL colesterol, história de tabagismo, pressão arterial sistólica, história de tratamento para hipertensão arterial, presença ou ausência de diabetes. As variáveis angiotomográficas incluem a presença ou ausência de estenoses > 50% e/ou calcificação coronária em sete segmentos principais: tronco da artéria coronária esquerda, terços proximal e médio da artéria descendente anterior, terço proximal da artéria circunflexa, artéria primeira marginal esquerda e terços proximal e médio da artéria coronária direita. Um máximo de dois segmentos com calcificação e dois segmentos com estenose > 50% contam para o cálculo do escore. Cada variável tem um peso relativo ao seu odds ratio para mortalidade encontrada na coorte de derivação do escore. O escore final é calculado pela fórmula:

$$\begin{aligned} & 1 \times \ln(\text{NCEP ATP III risco em 10 anos}) / 0,235 + \\ & 2,83 \times \text{número de segmentos proximais com calcificação (2 no máximo)} + \\ & 2,76 \times \text{número de segmentos proximais com estenose > 50\% (2 no máximo)} \end{aligned}$$

3.3.3 Escores angiográficos convencionais adaptados à angiotomografia

Escore de Gensini Modificado (18)

A cada segmento arterial é dado um peso de 0,5 a 5. (O peso dos segmentos 1 a 4 é mudado para 0,5 se o sistema de de dominância esquerda). À estenose é dado um peso de 2 a 64. O produto desses dois pesos é o total para cada segmento arterial. O índice de Gensini Modificado é a soma de pesos totais para cada segmento. Os pesos dos segmentos são (segmento, peso):

CD prox 1,0 – CD med 1,0 – CD distal 1,0 – DP 1,0 – VPD 0,5 - MGD 0,5 – TCE 5,0 – DA prox 2,5 – DA med 1,5 – DA distal 1,0 – DG1 1,0 – DG2 0,5 – Septal 0,5 – CX prox 2,5 – CX distal 1,0 – MGE1 1,0 – MGE1 0,5 – Ramo AV 0,5 – VPE 0,5 – DPE 1,0.

Os pesos das estenose são: 0-25%=2, 26-50%=4, 51-75%=8, 76-90%=16, 91-99%=32, 100%=64

Escore de Friesinger (56)

O escore varia de 0 a 15. Cada uma das 3 principais artérias do coração é pontuada separadamente recebendo um escore de 0 a 5.

0: Uma artéria receberá um escore de 0 (zero) se não houver anormalidade arteriográfica.

ACD: Para a ACD receber este escore os segmentos proximal, médio, distal e a artéria descendente posterior devem todas ter 0% de estenose.

ADA: Para a ADA receber este escore, os segmentos tronco da coronária esquerda, DA proximal, médio, distal, e as artérias primeira e segunda diagonais, todos devem ter 0% de estenose.

ACX: Para a ACX receber este escore, os segmentos tronco da coronária esquerda, CX proximal e distal e as artérias primeira, segunda e terceira marginais esquerdas, todas devem ter 0% de estenose.

1: Irregularidades triviais no diâmetro luminal.

ACD: Pelo menos um dos segmentos proximal, médio, distal e a artéria descendente posterior deve ter 1-29%, todos < 30% de estenose.

ADA: Pelo menos um dos segmentos tronco da coronária esquerda, DA proximal, médio, distal, e as artérias primeira e segunda diagonais, deve ter 1-29%, todos < 30% de estenose.

ACX: Pelo menos um dos segmentos tronco da coronária esquerda, CX proximal e distal e as artérias primeira, segunda e terceira marginais esquerdas, deve ter 1-29%, todos < 30% de estenose.

2: Estenose localizada estimada entre 50 e 90% da área luminal (i.e., estenose de 30 a 68%).

ACD: Pelo menos um dos segmentos proximal, médio, distal e a artéria descendente posterior deve ter 30-68%, todos < 69% de estenose.

ADA: Pelo menos um dos segmentos tronco da coronária esquerda, DA proximal, médio, distal, e as artérias primeira e segunda diagonais, deve ter 30-68%, todos < 69% de estenose.

ACX: Pelo menos um dos segmentos tronco da coronária esquerda, CX proximal e distal e as artérias primeira, segunda e terceira marginais esquerdas, deve ter 30-68%, todos < 69% de estenose.

3: Estenoses múltiplas estimadas entre 50 e 90% da área luminal. O segmento tem uma lesão com morfologia descrita como múltipla, difusa ou tubular; ou dois segmentos com estenose 30-68%

4: Estenose(s) estimada(s) como >90% da área luminal.

ACD: Pelo menos um dos segmentos proximal, médio, distal e a artéria descendente posterior deve ter 68-100%, e ACD proximal < 100% de estenose.

ADA: Pelo menos um dos segmentos tronco da coronária esquerda, DA proximal, médio, distal, e as artérias primeira e segunda diagonais, deve ter 68-100%, e TCE e ADA proximal < 100% de estenose.

ACX: Pelo menos um dos segmentos tronco da coronária esquerda, CX proximal e distal e as artérias primeira, segunda e terceira marginais esquerdas, deve ter 68-100%, e TCE e ACX proximal < 100% de estenose.

5: Oclusão total do vaso sem nenhum enchimento distal a partir de segmento proximal.

ACD proximal = 100%.

ADA proximal ou TCE = 100%

ACX proximal ou TCE = 100%

3.3.4 Construção do novo escore angiotomográfico “*Soft Plaque Score*”

Baseando-se no escore SSS, que mostrou a maior correlação dentre os escores previamente descritos (ver em Resultados), buscamos refiná-lo com o objetivo de aumentar sua correlação com o volume percentual de ateroma derivado do USIC. Uma abordagem analítica passo a passo pré-definida foi aplicada como descrita a seguir:

Primeiramente, o número de graus de estenose foi aumentado. O escore SSS utiliza uma codificação em 4 graus de gravidade da estenose:

0 – placa ausente ou mínima (<30% de diâmetro de estenose – DE)

1 – Redução luminal discreta (DE 30 a 49%)

2 – Redução luminal moderada (DE 50 a 69%)

3 – Redução luminal grave (DE ≥ 70%)

Para o novo escore, utilizamos uma codificação mais detalhada com 7 graus de gravidade de estenose:

0 – placa ausente

1 – Placa não obstrutiva

2 – Redução luminal mínima (DE <30%)

3 – Redução luminal discreta (DE 30 a 49%)

4 – Redução luminal moderada (DE 50 a 69%)

5 – Redução luminal grave (DE 70 a 90%)

6 – Oclusão / suboclusão coronária

O segundo passo foi utilizar uma segmentação mais completa da árvore coronária. O escore SSS utiliza o sistema de segmentação da *American Heart Association* (AHA), que divide a árvore coronária em 17 segmentos. Para o novo escore, utilizamos o sistema de segmentação do estudo CASS, que divide a árvore coronária em 28 segmentos. Ambos os sistemas são recomendados pelas diretrizes para a interpretação da angiotomografia coronária da *Society of Cardiac Computed Tomography*.

Por fim, avaliamos a correlação entre tipos de placa e o volume percentual de ateroma ao USIC. Enquanto o componente não-calcificado total (placas não calcificadas e mistas) demonstrou correlação importante com o VPA, as placas predominantemente calcificadas não se correlacionaram com o mesmo. Como a presença de calcificações extensas podem reduzir a acurácia da avaliação luminal pela angiotomografia coronária,(57) calculamos o Soft Plaque Score somando cada escore individual dos segmentos arteriais como placas não-calcificadas ou mistas, excluindo os segmentos com placas puramente calcificadas.

Análise Estatística

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis categóricas foram descritas como proporções (%) e variáveis contínuas apresentadas como média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) conforme apropriado. Coeficientes de correlação de Spearman foram utilizados para se correlacionar os dados dos escores com o volume percentual de ateroma médio derivado do ultrassom intracoronário.

A população do estudo foi dividida em dois grupos utilizando-se o cut-off do VPA médio de 41,8%. Este limite foi selecionado baseando-se em evidência prévia demonstrando seu valor na predição de eventos cardíacos adversos, sendo portanto útil como desfecho substituto. (28) Foram geradas curvas ROC (*Receiver-operating Characteristics*) e áreas sob as curvas (C-index) para se avaliar a capacidade dos escores angiotomográficos em detectar um VPA médio $> 41,8\%$.

O software IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp) foi usado para as análises estatísticas. O nível de significância estatística foi definido com $\alpha < 0,05$ bicaudal.

Resultados

5 Resultados

5.1 População

A população do presente estudo é composta por 62 pacientes, com idade média de $59,7 \pm 9,2$ anos. Caracteriza-se como uma população usual de portadores de doença arterial coronariana, com alto risco para eventos subsequentes. É composta de 67,7% de homens, 41,9% de diabéticos e 83,9% de hipertensos. O índice de massa corpórea médio foi de $27,7 \pm 4,4$ kg/m². Dislipidemia estava presente em 71% e história atual ou pregressa de tabagismo em 67,7% dos casos. 38,7% dos pacientes tinham antecedente de infarto agudo do miocárdio. A apresentação clínica na admissão foi síndrome coronariana aguda em 41,9% dos casos. (Tabela 1)

5.2 Ultrassom intracoronário e angiotomografia coronariana

O dados derivados do ultrassom intracoronário encontram-se resumidos na tabela 2. Imagem de ultrassom intracoronário dos três territórios coronarianos foi obtida em 2/3 dos pacientes. Em um único caso, USIC de apenas um território (tronco da coronária esquerda e da artéria descendente anterior) foi utilizado (média de $2,7 \pm 0,5$ territórios e $3,8 \pm 0,7$ vasos por paciente). O comprimento médio de vaso analisado por paciente foi de $123,8 \pm$

31,3 mm o que configura uma amostra detalhada da árvore coronária. O volume percentual de ateroma médio foi de $43,0 \pm 8,7\%$. Na população inteira, 35 pacientes (56,5%) tiveram um VPA médio $> 41,8\%$.

Tabela 1 – Características basais (n=62 pacientes)

Sexo masculino	67,7
Idade, anos	$59,7 \pm 9,2$
Diabetes Melitus	41,9
Hipertensão arterial sistêmica	83,9
Hipercolesterolemia	71
Tabagismo (prévio ou atual)	67,7
IMC, kg/m^2	$27,7 \pm 4,4$
IAM prévio	38,7
Síndrome coronariana aguda à admissão	41,9
Territórios coronários avaliados comUSIC	
Um	1,6
Dois	30,6
Três	67,7

Dados apresentados como média \pm desvio padrão ou proporções. IMC=índice de massa corpórea; IAM=infarto agudo do miocárdio;USIC= ultrassom intracoronário.

Tabela 2 – Achados do ultrassom intracoronário.

	Média ± DP	Mediana (IIQ)	Mín – Máx
Número de territórios avaliados comUSIC	2,7 ± 0,5	3 (2, 3)	1 - 3
Número de vasos avaliados comUSIC	3,8 ± 0,7	4 (3, 4)	2 - 6
Comprimento total dos vasos (mm)	123,8 ± 31,3	126,8 (100,5, 149,5)	23,2 – 172,1
Área da MEE (mm ²)	15,3 ± 3,5	14,7 (13,0, 16,7)	9,4 – 25,0
Área luminal (mm ²)	8,7 ± 2,5	8,2 (7,4, 9,9)	4,8 – 17,7
Área de Placa (mm ²)	6,5 ± 1,9	6,4 (5,2, 7,6)	2,9 – 12,2
Volume percentual do ateroma (%)	43,0 ± 8,7	42,8 (36,4, 50,1)	22,2 – 60,9

DP = Desvio padrão; IIQ = intervalo interquartil; MEE = membrana elástica externa;USIC = ultrassom intracoronário.

O dados referentes aos escores angiotomográficos encontram-se resumidos na tabela 3 e a correlação de cada escore com o volume percentual de ateroma médio aoUSIC na tabela 4.

Tabela 3 – Escores angiotomográficos.

	Média ± DP	Mediana (IIQ)	Mín-Máx
Escores previamente descritos			
<i>CONFIRM score</i>	1,6 ± 0,8	1,4 (0,9, 2,2)	0,3 – 4,0
SSS	9,0 ± 5,2	9,0 (5, 12)	0 – 26
SIS	4,6 ± 2,8	4,0 (2, 6,2)	0 – 11
Escore de Cálcio (Agatston)	291,8 ± 354,1	156 (43, 382)	0 – 1772
Escores angiográficos adaptados para ATC			
ATC Friesinger	7,3 ± 2,5	7 (5,7, 9,0)	1 – 12
ATC Gensini	139,8 ± 79,1	132,5 (81,5, 177)	2 – 428
Novo escore			
<i>Soft Plaque Score</i>	16,5 ± 10,4	14,5 (8,8, 22,0)	0 – 45

ATC = angiotomografia coronariana; IIQ = interval interquartil; DP = desvio padrão; SIS = *Segment involvement score*; SSS = *Segment stenosis score*

5.3 Correlação dos escores angiotomográficos com o ultrassom intracoronário

Tabela 4 – Comparação entre os escores angiotomográficos e o volume percentual de atheroma (VPA) médio ao USIC. As colunas mostram os coeficientes de correlação de Spearman e a estatística-C para a detecção de VPA > 41,8%.(28)

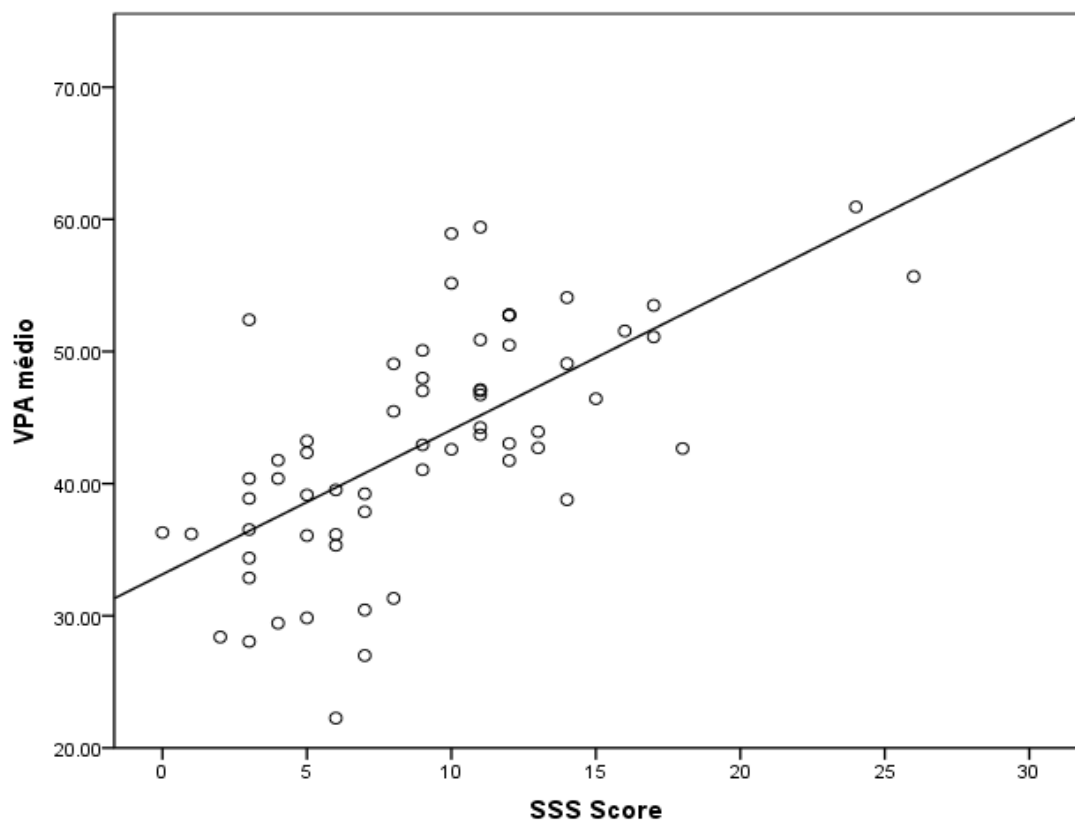
	Correlation coefficient (P-value)	C-index
Escores previamente descritos		
<i>CONFIRM score</i>	0.14 (0.28)	0.52
SSS	0.65 (<0.001)	0.87
SIS	0.62 (<0.001)	0.85
Escore de Cálcio (Agatston)	0.39 (0.003)	0.66
Escores angiográficos adaptados para ATC		
ATC Friesinger	0.62 (<0.001)	0.87
ATC Gensini	0.51 (<0.001)	0.80
Novo escore angiotomográfico		
<i>Soft Plaque Score</i>	0.73 (<0.001)	0.90

ATC = angiotomografia coronariana; IIQ = interval interquartil; DP = desvio padrão; SIS = *Segment involvement score*; SSS = *Segment stenosis score*; USIC = ultrassom intracoronário

Com exceção do escore CONFIRM, os escores previamente descritos correlacionaram-se significativamente com o VPA. O escore SSS demonstrou a correlação mais forte ($\rho=0,65$, $p<0,001$) (Tabela 4) (Figuras 1 e 2). Dos dois escores angiográficos tradicionais adaptados à angiotomografia, o escore ATC

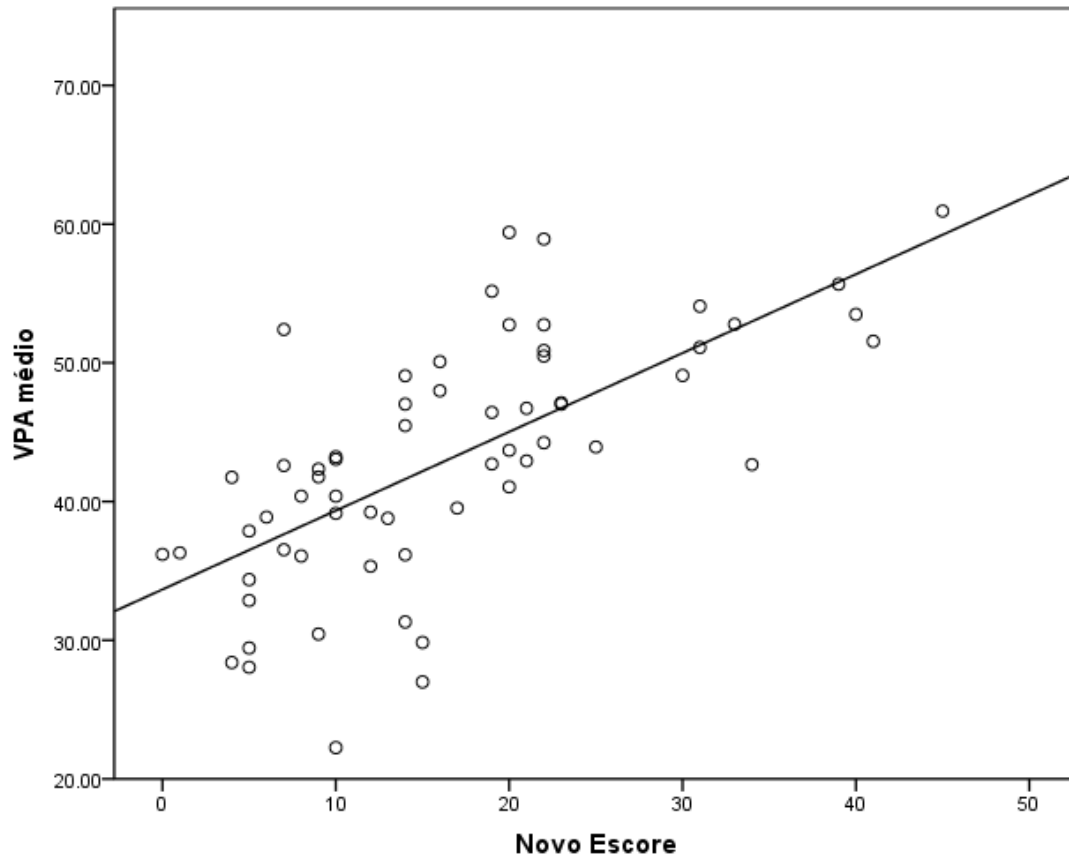
Friesinger teve correlação mais forte com o VPA que o escore ATC Gensini ($\rho=0,62$ e $\rho=0,51$ respectivamente; $p<0,001$ para ambos).

Figura 1. Correlação entre o escore SSS e o VPA médio ($\rho=0,65$, $p<0,001$).



A correlação do novo “*Soft plaque score*” com o VPA foi a mais forte dentre todos os escores avaliados no presente estudo com coeficiente de correlação de Spearman $\rho=0,73$, $p<0,001$. (Figura 3).

Figura 2. Correlação entre o novo *Soft plaque Score* e o VPA médio ($\rho=0,73$; $p<0,001$).



5.4 Acurácia dos escores para predição de VPA alto

Utilizando um VPA médio $> 41,8\%$ como desfecho substituto aos eventos cardiovasculares adversos maiores (morte, IAM ou AVC), foram construídas curvas ROC para se avaliar a acurácia de cada escore em detectar um VPA alto ($>41,8\%$).⁽²⁸⁾ Os índices-C de cada escore encontram-se descritos na tabela 4. A área sob a curva ROC observada com o novo “*Soft plaque Score*” foi a maior entre todos os escores avaliados (C-index = 0,90).

Figura 3. Curva ROC para a capacidade de detecção de VPA > 41,8% do escore SSS (AUC = 0,87).

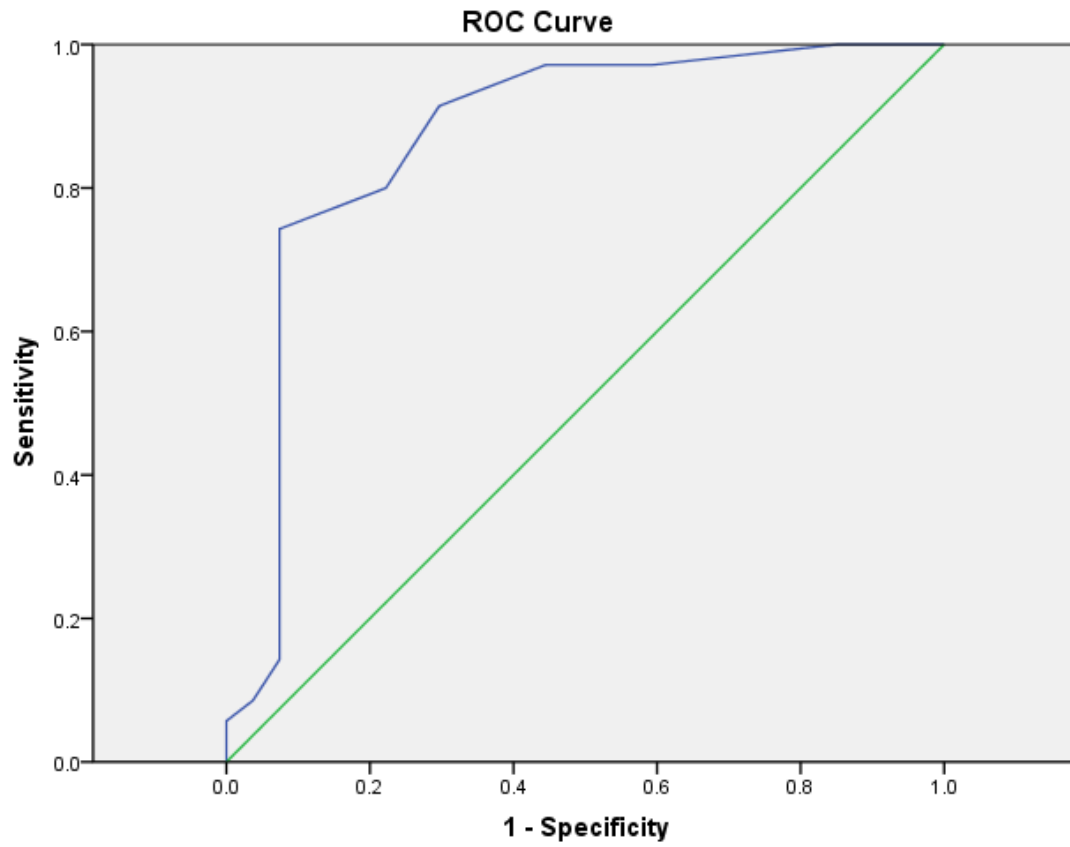
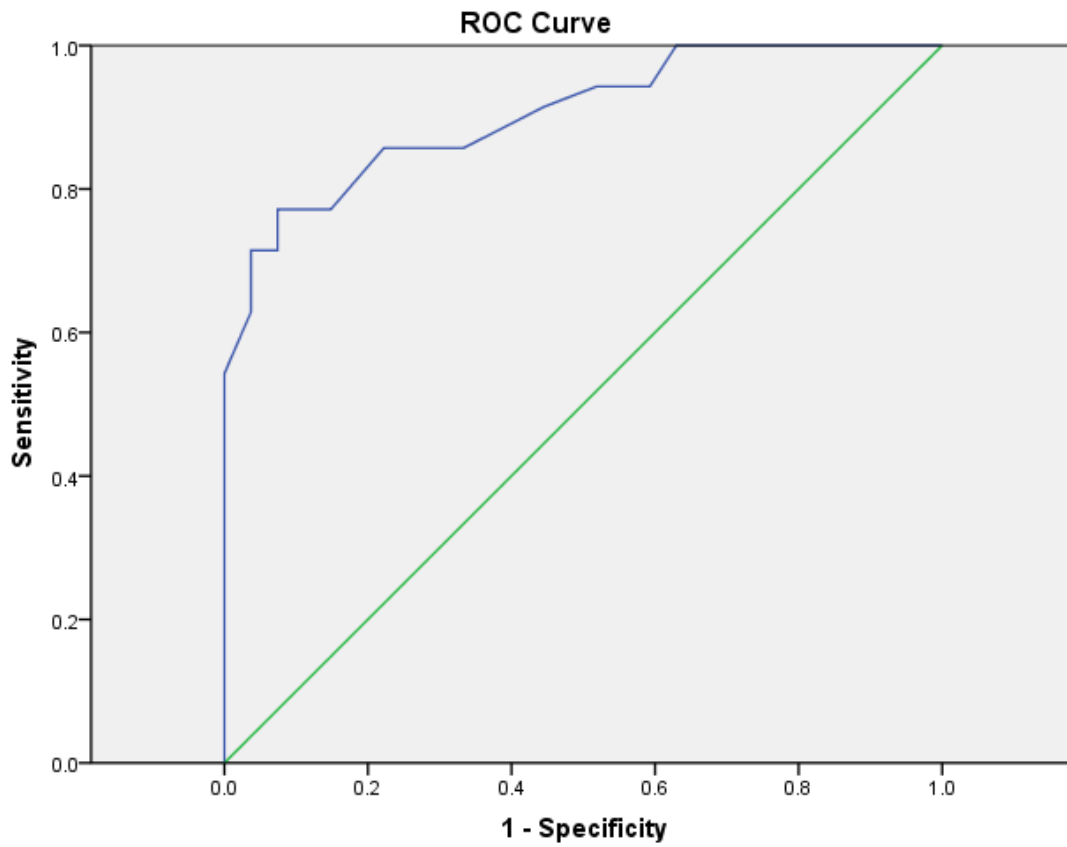


Figura 4. Curva ROC para a capacidade de detecção de VPA > 41,8% do novo “Soft plaque score” (AUC = 0,90).



5.5 Sumário dos resultados

Os escores calculados a partir da tomografia computadorizada cardíaca SSS, SIS e escore de cálcio (método de Agatston) correlacionam-se significativamente com o volume percentual de ateroma médio derivado do ultrassom intra-coronário. Dentre estes, o SSS score apresenta a mais forte correlação com o VPA e tem boa acurácia para a predição de VPA > 41,8% (um desfecho substituto que previamente foi demonstrado como associado à ocorrência de morte, IAM ou AVC). O escore CONFIRM não apresenta correlação com o VPA médio derivado doUSIC.

O novo escore calculado pela soma dos escores individuais dos segmentos coronarianos com placas não-calcificadas ou mistas apresentou a mais forte correlação com o VPA médio derivado doUSIC dentre todos os escores testados neste estudo ($\rho=0,73$, $p<0,001$). Este escore apresentou excelente acurácia em detectar um VPA médio > 41,8% (área sob a curva ROC = 0,90).

Discussão

6 Discussão

O presente estudo validou, pela primeira vez, os escores angiotomográficos mais frequentemente utilizados para a quantificação indireta da carga aterosclerótica coronariana global, através da comparação com padrão-ouro ultrassom intracoronário de múltiplos vasos. Os resultados desta análise sugerem que, dentre os escores angiotomográficos previamente descritos, o escore SSS apresenta a melhor correlação com o volume percentual de ateroma derivado do USIC. Além disso, nossos dados também mostraram que um novo escore angiotomográfico, que contabiliza o componente não-calcificado total, incluindo as placas não-obstrutivas, apresenta uma correlação ainda maior com o volume percentual de ateroma ao USIC. Os dados aqui apresentados sugerem, portanto, que uma análise mais pormenorizada da imagem da angiotomografia coronária, incluindo a gravidade das reduções luminiais bem como avaliação das placas de ateroma, pode melhorar a quantificação global da aterosclerose.

6.1 Avaliação quantitativa da angiotomografia coronária

Diversos padrões foram descritos para a análise quantitativa das placas à angiotomografia coronária. Enquanto a diretriz para interpretação da angiotomografia coronária da *Society for Cardiovascular Computed Tomography* recomenda uma codificação de gravidade de estenose em 6

graus (normal, obstrução mínima, leve, moderada, grave ou oclusão), escores utilizados em pesquisa clínica aplicam uma graduação mais simples em 4 graus (normal ou obstrução mínima, leve, moderada e grave). (47, 48, 55)

Nossos resultados sugerem que uma graduação mais detalhada do grau de redução luminal, aumenta a correlação com o volume percentual de ateroma ao USIC. Isso pode ser potencialmente explicado pelo fato de que, similarmente ao USIC e diferentemente da angiografia invasiva, a angiotomografia coronária permite a avaliação das placas ateroscleróticas não obstrutivas. A análise da placa de ateroma não obstrutiva tem demonstrada importância prognóstica. Sua presença, quando acometendo vários segmentos arteriais, parece ter o mesmo impacto na ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (morte ou infarto do miocárdio) no seguimento que placas obstrutivas acometendo poucos segmentos coronários como demonstrado por Bittencourt et al. (43)

De forma semelhante, enquanto escores prévios utilizam uma segmentação coronária em 17 segmentos arteriais (sistema de segmentação da AHA), ao utilizarmos o sistema de segmentação mais detalhado do estudo CASS, conseguimos melhorar a correlação com o VPA ao USIC. De fato, como nossa amostra arterial analisada com USIC foi bastante representativa, com uma média de $123,8 \pm 31,3$ mm de artéria e $3,8 \pm 0,7$ artérias por paciente, ao se utilizar na análise da angiotomografia um maior número de segmentos arteriais encontra-se maior chance de se aumentar a correlação com o USIC.

6.2 Avaliação qualitativa da angiotomografia coronária

A importância dos diferentes tipos de placa aterosclerótica e sua implicação prognóstica já foram bem demonstradas. (38, 41, 42, 44, 45, 47) Entretanto, a associação entre os tipos de placa e a acurácia na quantificação da aterosclerose coronária através da angiotomografia coronária não é tão clara, e enseja justificativa mais complexa.

A calcificação coronária é um dos fatores que mais interferem com a acurácia diagnóstica da angiotomografia coronária e com sua habilidade de discriminar graus de redução luminal. Kruk et al, demonstraram que a presença de calcificação coronária esteve associada de forma independente à inacurácia da angiotomografia coronária ($p < 0,001$). (57) Assim, ao se contabilizar pesos diferentes para os diferentes tipos de placa na construção de escores de quantificação da carga aterosclerótica coronária global através da angiotomografia, é possível se melhorar a acurácia dessa quantificação em comparação com o USIC. Dessa forma, a análise qualitativa ganha em importância prognóstica, por interferir diretamente na acurácia da própria análise quantitativa, que tem inquestionável papel prognóstico.

De fato, a importância prognóstica da análise qualitativa na angiotomografia coronária é motivo de controvérsia na literatura a respeito do tema. Enquanto dados do registro CONFIRM sugerem que as placas calcificadas estão associadas com pior prognóstico, outros estudos implicam as placas não calcificadas na ocorrência de eventos cardiovasculares maiores

no seguimento. (44, 47) De fato, o número de placas não calcificadas se demonstrou preditor independente de eventos cardíacos duros, com valor incremental ao escore de cálcio. (41)

De forma interessante, Yamamoto et al, demonstraram que a adição da identificação de placas calcificadas a um modelo multivariado que incluía idade, sexo e lesão obstrutiva > 50%, resultava em aumento significativo do poder discriminativo em predizer eventos futuros como avaliado pela estatística-C.(45) No estudo de Hou et al, a probabilidade cumulativa de eventos cardíacos maiores em 3 anos aumentava nos grupos de acordo com a qualidade de placa na angiotomografia (5,5% para placas calcificadas, 22,7% para placas não-calcificadas, 37,7% para placas mistas, log-rank $p < 0,001$). (42) Placas mistas também foram implicadas em predição de eventos no estudo de Pundziute et al.(38)

Em nosso estudo, avaliamos o papel da qualidade das placas na quantificação global de aterosclerose pela angiotomografia, através da comparação com o USIC. Não observamos nenhuma correlação do componente de calcificação pura (número de segmentos com placas predominantemente calcificadas) com o volume percentual de ateroma ao USIC. Por outro lado, a correlação deste último com o número de segmentos arteriais com placas não calcificadas ou mistas foi significativa.

Um achado peculiar do nosso trabalho foi a falta de correlação entre o escore CONFIRM e a carga aterosclerótica detectada pelo USIC. Como o escore CONFIRM, além de incluir informações a respeito da presença e extensão da doença coronária, incluiu também informação a respeito de

variáveis clínicas, com o objetivo de melhorar a predição de eventos, isto não deve ser visto como um fato inesperado. Além disso, nosso estudo incluiu uma população com doença coronária de alto risco com uma alta prevalência de fatores de risco. Este padrão clínico pode ter reduzido o valor prognóstico da informação clínica derivada numa população de muito menor risco como a população incluída no registro CONFIRM.

6.3 Validação interna

Devido ao pequeno tamanho da nossa população e à baixa taxa de eventos cardiovasculares, nós realizamos uma análise utilizando o cut-off de volume percentual de ateroma (VPA médio > 41,8%) como um desfecho substituto de acordo com o estudo de Puri et al.(28) Neste estudo, a população foi dividida em quartis de acordo com os valores de VPA médio, sendo o mais alto quartil aquele com pacientes com VPA médio > 41,8%. Esses pacientes apresentaram uma taxa cumulativa de eventos adversos cardiovasculares maiores de 12% em 2 anos de seguimento. Esta foi significativamente maior que as apresentadas pelos pacientes nos outros quartis (p=0,001).

Assim, dicotomizamos nossa população de acordo com o VPA médio (> 41,8%) e ao construirmos curvas ROC para a predição deste desfecho substituto, encontramos que o novo “*Soft plaque Score*” apresentava a maior área sob a curva ROC com uma estatística-C de 0.90.

6.4 Limitações

O presente estudo deve ser lido no contexto do desenho. Enquanto nós avaliamos consistentemente e extensivamente com ultrassom intravascular todos as artérias coronárias principais nessa população, esse extenso trabalho restringiu nosso estudo a uma população pequena com um número limitado de eventos. Ainda assim, além de esta ser a primeira comparação deUSIC multivascular e angiotomografia coronária com vistas à quantificação da carga aterosclerótica global da literatura, estudos semelhantes utilizando outros métodos de imagem, como angiografia invasiva convencional por exemplo, incluíram populações ainda menores. Utilizamos ainda, um robusto desfecho substituto, validado em um grande estudo, para a validação interna da nossa análise.

Uma outra limitação reside no fato de termos realizado a comparação de dados da angiotomografia de toda a árvore coronária com o ultrassom dos vasos coronarianos principais apenas, ainda que oUSIC dos três territórios tenha sido obtido em dois terços da população. De qualquer forma, oUSIC como a angiotomografia coronária são igualmente limitados na sua capacidade de avaliar as porções mais distais da árvore coronária e os vasos de mais fino calibre.

Por último, em um único paciente, oUSIC foi obtido no tronco da coronária esquerda e artéria descendente anterior apenas (um território). De forma interessante, entretanto, nosso grupo relatou previamente que a carga

de placa aterosclerótico do tronco da coronária esquerda pode predizer aquela do restante da árvore coronária.

Conclusão

7 Conclusão

A angiotomografia computadorizada coronária foi capaz de estimar a carga de placa aterosclerótica coronariana global em pacientes de alto risco com doença coronária multiarterial. Um novo escore angiotomográfico (“*Soft Plaque Score*”), calculado pela soma dos escores individuais de cada segmento arterial com placa não calcificada ou mista, apresenta forte correlação com o volume percentual de ateroma derivado do ultrassom intravascular. Este escore também apresenta boa acurácia em predizer um volume percentual de ateroma dicotomizado alto. O escore proposto pode ser uma ferramenta útil para se estimar a carga aterosclerótica coronariana global de forma não-invasiva, através da angiotomografia coronária, em pacientes de alto risco portadores de doença arterial coronária.

Referências

8. Referências

1. KANNEL WB, DAWBER TR, KAGAN A, REVOTSKIE N, STOKES J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
4. Schlendorf KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Prev Med.* 2009;48(2):115-6.
5. Desai MY, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Post WS, Budoff MJ, et al. Underlying risk factors incrementally add to the standard risk estimate in detecting subclinical atherosclerosis in low- and intermediate-risk middle-aged asymptomatic individuals. *Am Heart J.* 2004;148(5):871-7.
6. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(2):219-30.
7. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, O'Donnell CJ, Coady S, Robinson J, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013.
8. Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(5):619-27.

9. Kashani M, Eliasson A, Vernalis M, Costa L, Terhaar M. Improving assessment of cardiovascular disease risk by using family history: an integrative literature review. *J Cardiovasc Nurs*. 2013;28(6):E18-27.
10. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
11. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98(3):177-84.
12. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6.
13. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
14. Brusckhe AV, Proudfit WL, Sones FM. Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years. I. Arterographic correlations. *Circulation*. 1973;47(6):1147-53.
15. Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting Outcome in the COURAGE Trial: Coronary Anatomy Versus Ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014.
16. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.

17. Bourantas CV, Garcia-Garcia HM, Farooq V, Maehara A, Xu K, Génereux P, et al. Clinical and Angiographic Characteristics of Patients Likely to Have Vulnerable Plaques: Analysis From the PROSPECT Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(12):1263-72.
18. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854-66.
19. Lanz JR, Pereira AC, Lemos PA, Martinez E, Krieger JE. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with coronary artery disease severity. *Clin Chim Acta*. 2005;362(1-2):176-81.
20. Sousa AG, Marquezine GF, Lemos PA, Martinez E, Lopes N, Hueb WA, et al. TCF7L2 polymorphism rs7903146 is associated with coronary artery disease severity and mortality. *PLoS One*. 2009;4(11):e7697.
21. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J*. 2012;164(4):547-52.e1.
22. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(7):1479-85.
23. Briguori C, Tobis J, Nishida T, Vaghetti M, Albiero R, Di Mario C, et al. Discrepancy between angiography and intravascular ultrasound when analysing small coronary arteries. *Eur Heart J*. 2002;23(3):247-54.
24. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371-5.

25. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, Hong MK, Kent KM, Pichard AD, et al. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol.* 1998;81(11):1298-304.
26. Tardif JC, Lesage F, Harel F, Romeo P, Pressacco J. Imaging biomarkers in atherosclerosis trials. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(3):319-33.
27. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T, Sipahi I, Schoenhagen P, Kapadia S, et al. Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1967-75.
28. Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J.* 2013.
29. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation.* 2012;126(2):172-81.
30. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(9):1071-80.
31. 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(13):1556-65.
32. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2078-87.

33. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation*. 2002;106(16):2051-4.
34. van Werkhoven JM, Bax JJ, Nucifora G, Jukema JW, Kroft LJ, de Roos A, et al. The value of multi-slice-computed tomography coronary angiography for risk stratification. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(6):970-80.
35. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
36. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J*. 2013.
37. Zeb I, Li D, Nasir K, Malpeso J, Batool A, Flores F, et al. Effect of statin treatment on coronary plaque progression - a serial coronary CT angiography study. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):198-204.
38. Pundziute G, Schuijf 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(1):62-70.
39. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(16):1335-43.
40. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):623-32.

-
41. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Kroft LJ, Boersma E, et al. Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2622-9.
42. Hou ZH, Lu B, Gao Y, Jiang SL, Wang Y, Li W, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(10):990-9.
43. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):282-91.
44. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):49-57.
45. Yamamoto H, Kitagawa T, Ohashi N, Utsunomiya H, Kunita E, Oka T, et al. Noncalcified atherosclerotic lesions with vulnerable characteristics detected by coronary CT angiography and future coronary events. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013;7(3):192-9.
46. Min JK, Feignoux J, Treutenaere J, Laperche T, Sablayrolles J. The prognostic value of multidetector coronary CT angiography for the prediction of major adverse cardiovascular events: a multicenter observational cohort study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(6):721-8.
47. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D, Budoff M, Cademartiri F, et al. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT

Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):468-76.

48. 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(12):1161-70.

49. 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 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.

50. Nissen SE. Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2002;89(4A):24B-31B.

51. 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(17):2292-300.

52. Falcão JLdAA, Gurudevan SV, Shiozaki AA, Coelho Filho OR, Falcão BdAA, Sales FJR, et al. **Association Between Plaque Radiological Density by 64-Slice Multidetector Computed Tomography and Plaque Composition by Intravascular Ultrasound Virtual Histology: Results from a Prospective Matched Comparison.** *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva.* 2009;17(3):327-34.

53. 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(4):827-32.

-
54. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med.* 1984;310(12):750-8.
 55. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009;3(2):122-36.
 56. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians.* 1970;83:78-92.
 57. Kruk M, Noll D, Achenbach S, Mintz GS, Pręgowski J, Kaczmarska E, et al. Impact of Coronary Artery Calcium Characteristics on Accuracy of CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(1):49-58.