

Dissecções de Borda Após Implante Coronário de Suportes Vasculares Biorreabsorvíveis. Análise Seriada com Tomografia de Coerência Óptica

Daniel Chamié¹, Evandro M. Filho¹, Fábio Grandi², Ricardo A. Costa¹, J. Ribamar Costa Jr.¹, Dimytri Siqueira¹, Rodolfo Staico¹, Fausto Feres¹, Andrea Abizaid¹, Luiz Fernando Tanajura¹, Amanda G.M.R. Sousa¹, Alexandre Abizaid¹

RESUMO

Introdução: A incidência de dissecções de borda, após o implante de suportes vasculares biorreabsorvíveis (SVBs), ainda não foi investigada. Esses suportes têm hastes mais espessas e requerem pré-dilatação mais agressiva no implante. Avaliamos a incidência de dissecções de borda após implante de SVBs, seus aspectos morfológicos e o processo de cicatrização, com imagens de tomografia de coerência óptica (OCT) seriadas.

Métodos: Incluímos pacientes consecutivos, que foram tratados com SVBs polimérico, e que possuíam avaliação com OCT após o procedimento e aos 6 meses de evolução. Dissecções de borda foram definidas como rupturas da superfície luminal nos 5 mm distais ou proximais ao SVB. **Resultados:** Das 96 bordas de 48 SVB implantados em 48 lesões de 48 pacientes, 91 bordas estavam disponíveis para a análise. Dissecções foram detectadas pela OCT em 28 bordas (30,7%) de 22 lesões (45,8%), com igual distribuição entre as bordas distais e proximais. Todas as dissecções apareceram como *flaps* e não foram visualizadas pela angiografia. Doença aterosclerótica esteve presente em 96,4% das bordas dissecadas; a maioria era fibrocalcificada (40,8%) e mais de um terço era rica em lipídio. O comprimento médio das dissecções foi 1,80 mm e a área média dos *flaps* tinha 0,30 mm. A maioria das dissecções (89,3%) era superficial, restrita à camada íntima/ateroma. No seguimento de 6 meses, 92,8% das dissecções cicatrizaram e não houve redução significativa nas dimensões luminais nos segmentos de borda, com apenas um caso de reestenose. **Conclusões:** Dissecções de borda são frequentes após implante de SVBs poliméricos. As dissecções, apenas detectadas pela OCT, foram curtas, superficiais, sem comprometimento do fluxo coronário e apresentaram evolução clínica favorável.

DESCRIPTORIOS: Intervenção coronária percutânea. Stents. Tomografia de coerência óptica. Implantes absorvíveis. Reestenose coronária.

ABSTRACT

Edge Dissections After the Coronary Implantation of Bioresorbable Scaffolds. Serial Analysis Using Optical Coherence Tomography

Background: The incidence of edge dissections after the coronary implantation of bioresorbable scaffolds (BRS) has not been investigated. BRS have thicker struts and require more aggressive pre-dilatation for implantation. The incidence of edge dissections after BRS implantation, their morphological aspects and healing process were evaluated using serial optical coherence tomography (OCT) images. **Methods:** Consecutive patients treated with a polymeric BRS, who had an OCT evaluation after the procedure and at 6-month follow-up were included in the current analysis. Edge dissections were defined as luminal surface ruptures, 5-mm distally or proximally to the BRS edges. **Results:** Out of 96 edges from 48 BRS implanted in 48 lesions of 48 patients, 91 edges were available for analysis. Dissections were detected by OCT in 28 edges (30.7%) and in 22 lesions (45.8%), with equal distribution between distal and proximal edges. All dissections appeared as flaps and none were visible by angiography. Atherosclerotic disease was present in 96.4% of all dissected edges; most were fibrocalcific (40.8%), and more than one-third were lipid-rich. Mean dissection length was 1.80 mm, and the mean flap area was 0.30 mm. Most dissections (89.3%) were superficial and restricted to the intima/atheroma layer. At the 6-month follow-up 92.8% of all dissections healed completely, and there was no significant reduction in the luminal dimensions at the edge segments, with only one case of restenosis. **Conclusions:** Edge dissections are frequent after polymeric BRS implantation. Dissections, only detected by OCT, were short in length, superficial, were not flow-limiting, and presented favorable clinical outcomes.

DESCRIPTORS: Percutaneous coronary intervention. Stents. Tomography, optical coherence. Absorbable implants. Coronary restenosis.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

² Cardiovascular Research Center, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Daniel Chamié. Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana – CEP: 04012-180 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: daniel.chamie@gmail.com

Recebido em: 11/6/2014 • Aceito em: 28/8/2014

Fratu da placa e dissecação da parede arterial são os mecanismos principais pelos quais o ganho luminal é obtido durante angioplastia com balão ou implante de stents.^{1,2} No caso dos stents, as dissecações da placa são “seladas” pela malha dos dispositivos ao longo do segmento tratado. No entanto, injúria na transição de seu arcabouço rígido com a parede do vaso pode ocorrer e associar-se com risco aumentado de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM).³⁻⁷

Registros com ultrassom intracoronário (USIC) reportaram incidências de dissecações de borda após implante de stents coronários que variavam de 5 a 23%.⁸ A tomografia de coerência óptica (OCT, do inglês *optical coherence tomography*) é uma modalidade de imagem invasiva que fornece imagens tomográficas do vaso coronário com resolução axial entre 10 e 15 μm (dez vezes maior que a resolução fornecida pelo USIC),⁹ permitindo avaliação detalhada da microestrutura vascular e da interação stent/vaso. Consequentemente, a incidência de dissecações de borda detectadas pela OCT tende a ser maior do que aquelas descritas em estudos de angiografia e USIC. De fato, na maior série publicada até o momento, dissecações de borda foram detectadas pela OCT em 37,8% das 249 lesões tratadas com stents farmacológicos (SF) em uma população da prática clínica diária.¹⁰

A introdução dos suportes vasculares biorreabsorvíveis (SVBs) requer estratégias de implante diferentes daquelas habitualmente adotadas para implante de stents metálicos, a saber: (1) identificar as referências distal e proximal à lesão-alvo, que possuam as maiores dimensões luminais e o aspecto morfológico mais próximo do normal e com menos doença aterosclerótica à angiografia, evitando o implante do SVD quando existir desproporção de calibre > 0,75 mm entre as referências distal e proximal; (2) mensuração acurada do comprimento entre as referências distal e proximal à lesão-alvo, visando otimizar a escolha do comprimento do dispositivo, para que as bordas do mesmo sejam posicionadas no local com menos doença distal e proximal à lesão tratada; (3) pré-dilatação “mais agressiva”, com utilização de cateter-balão não complacente almejando uma relação balão-arteria próxima de 1:1, além de uma estenose residual < 40%; (4) insuflação gradual do SVB, com incrementos de duas atmosferas de pressão a cada 10 segundos; e (5) pós-dilatação (quando necessária) “menos agressiva”, com cateteres-balão não complacentes, de diâmetro no máximo 0,5 mm maior do que o diâmetro nominal do SVB implantado.

Ainda não se sabe se essa abordagem resulta em maior ocorrência de dissecações de borda após implante de SVBs. Enquanto o maior cuidado na seleção do caso, no implante e na pós-dilatação do dispositivo pode resultar em menor injúria nos segmentos de borda, a pré-dilatação com balões de maior calibre e a maior espessura das hastes dos dispositivos (~ 150 μm) podem atuar no sentido contrário.

No presente estudo, utilizamos a OCT para avaliar a incidência das dissecações de borda após implante de SVBs poliméricos, descrever seus aspectos morfológicos qualitativos e quantitativos, e a evolução do seu processo de cicatrização, com imagens seriadas 6 meses após o procedimento índice.

MÉTODOS

População e desenho do estudo

O presente estudo incluiu pacientes portadores de lesão coronária única, que foram tratados com o SVB DESolve® (Elixir Medical Corporation, Santa Clara, Estados Unidos) e submetidos à avaliação com OCT após o procedimento e ao final de 6 meses.

Os critérios de inclusão consistiram de presença de lesão coronária única, *de novo*, com diâmetro de estenose angiográfico > 50% e evidência de isquemia miocárdica. Os vasos-alvo tinham que ter diâmetro de referência entre 2,75 e 3,0 mm, e as lesões não podiam ter mais de 12 mm de comprimento. Os principais critérios de exclusão foram: infarto do miocárdio < 72 horas, disfunção ventricular esquerda grave (fração de ejeção do ventrículo esquerdo – VE < 30%), lesões localizadas no tronco da coronária esquerda ou envolvendo ramos laterais importantes (> 2,0 mm), lesões reestenóticas, e presença de trombo ou calcificação identificada pela angiografia.

Dispositivo utilizado

O SVB DESolve consiste em uma plataforma polimérica à base de ácido poli-L-lático (PLLA), com hastes de 150 μm de espessura. O dispositivo é recoberto por uma matriz de ácido polilático, que carrega e libera o fármaco antiproliferativo novolimus na dose de 5 $\mu\text{g}/\text{mm}$. O novolimus é um metabólito ativo do sirolimus e pertence à família das lactonas macrocíclicas inibidoras da enzima mTOR. Cerca de 85% do fármaco é liberado ao cabo de 4 semanas. A matriz de ácido polilático que carrega e libera os fármacos é biorreabsorvida no prazo de 6 a 9 meses, enquanto a base polimérica do dispositivo é biorreabsorvida entre o primeiro e segundo anos.

Procedimento de intervenção

Pré-tratamento com dose de ataque de aspirina (300 mg) e clopidogrel (300 ou 600 mg) foi administrado para os pacientes que não estavam em uso crônico dessas medicações. No início do procedimento, anticoagulação com heparina não fracionada (100 UI/kg) foi realizada, com administração de bólus adicionais, sempre que necessário, para manter um tempo de coagulação ativado \geq 250 segundos. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram utilizados, de acordo com o julgamento do operador. Pré-dilatação da lesão-alvo com balão não complacente, visando a uma relação balão:arteria de 1:1, era mandatória. O implante do SVB DESolve

foi feito com insuflação gradual em incrementos de duas atmosferas de pressão a cada 10 segundos, até que uma relação de 1:1, com o diâmetro de referência do vaso, tivesse sido alcançada. A realização de pós-dilatação ficou a critério do operador e, quando realizada, deveria ser feita com a utilização de balões não complacentes de diâmetro até 0,5 mm maior do que o diâmetro nominal do SVB implantado.

Nenhuma recomendação formal foi dada acerca do manejo das dissecções identificadas pela OCT, e a decisão por tratá-las ou não ficou inteiramente a cargo do operador. Caso implante de stent adicional fosse necessário, um SF metálico, com hastes finas, liberador de fármaco da família "limus", e que estivesse comercialmente disponível, deveria ser utilizado.

Análise angiográfica

Todas as angiografias foram analisadas de forma independente para a pesquisa de dissecções de borda, sem que o analista tivesse conhecimento acerca dos achados derivados da análise de OCT.

Caso presente, a magnitude e a gravidade da dissecção foram graduadas de acordo com a classificação do *National Heart, Lung, and Blood Institute* em tipos A a F.¹¹ O fluxo coronário epicárdico final foi graduado de acordo com os critérios *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) em zero a 3.¹²

Aquisição e análise das imagens de tomografia de coerência óptica

As imagens de OCT foram adquiridas com um sistema *Fourier-Domain OCT* comercialmente disponível (C7-XR® OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Estados Unidos). Após administração intracoronária de nitroglicerina (100 a 200 µg), um fio-guia convencional de angioplastia coronária 0,014" foi posicionado no leito distal do vaso-alvo, e o cateter de imagem (DragonFly®, St. Jude Medical, St. Paul, Estados Unidos) foi avançado sobre o guia e posicionado pelo menos 10 mm distalmente à borda distal do SVB a ser investigado. Durante injeção de contraste iodado intracoronário por meio de bomba injetora (8 a 16 mL injetados a uma velocidade de 3 a 6 mL/s; 300 psi), varredura de 54 mm do vaso coronário foi realizada com tração automática do cateter de OCT à velocidade de 20 mm/s. Todas as imagens foram armazenadas em mídia digital e enviadas para análise em um *core lab* independente (Cardiovascular Research Center, São Paulo, Brasil).

Todas as imagens foram cuidadosamente avaliadas quanto à sua qualidade. Bordas com menos de 5 mm de extensão, ou casos com má visualização da parede vascular, devido a artefatos ou presença de grande quantidade de sangue residual, foram excluídos da análise.

Os limites que delimitam o início e o final do SVB foram definidos pelos primeiro e último *frames*

em que as hastes do SVB eram visualizadas em todos os quatro quadrantes da imagem. As regiões compreendendo 5 mm distais e proximais aos limites do SVB foram definidas como os segmentos de borda distal e proximal, respectivamente (Figura 1). Dissecções de borda foram definidas como rupturas da superfície luminal do vaso nos segmentos de borda do SVB, identificadas em pelo menos dois *frames* consecutivos. As dissecções foram morfológicamente classificadas como *flaps* ou cavidades (Figura 2).¹⁰ Para quantificação da magnitude da dissecção, utilizamos parâmetros morfométricos descritos previamente (Figura 3).¹⁰ A gravidade de cada dissecção foi ainda avaliada de forma qualitativa quanto à profundidade da injúria vascular em: (1) intimal (limitada à camada íntima do vaso ou ao ateroma), (2) medial (dissecção com extensão até a camada média do vaso), e (3) adventícia (dissecção com extensão até a membrana elástica externa do vaso).¹³ Nos casos em que a camada média não fosse visível, a dissecção foi classificada como intimal. Presença de hematoma intramural foi definida como um acúmulo de sangue (ou meio de contraste) dentro do espaço medial, deslocando a camada íntima internamente e a membrana elástica externa externamente (Figura 2C).¹³ Trombo intraluminal foi caracterizado como uma massa de contornos irregulares aderida à superfície luminal ou flutuando no interior do lúmen.

Investigamos, ainda, a presença ou a ausência de doença aterosclerótica no local onde as bordas do SVB foram posicionadas no momento do implante. Um vaso normal foi caracterizado pela presença da arquitetura trilaminar,¹³ com uma espessura intimal

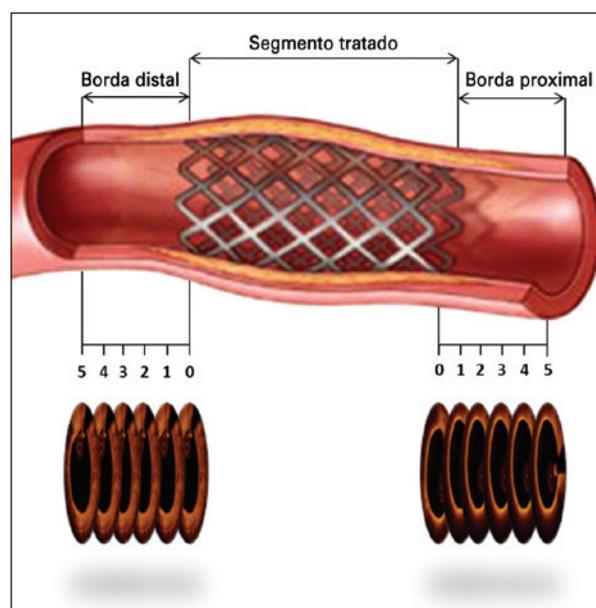


Figura 1. Definição dos segmentos da análise. As regiões compreendendo 5 mm distais e proximais aos limites do suporte vascular biorreabsorvível foram definidas como os segmentos de borda distal e proximal, respectivamente.

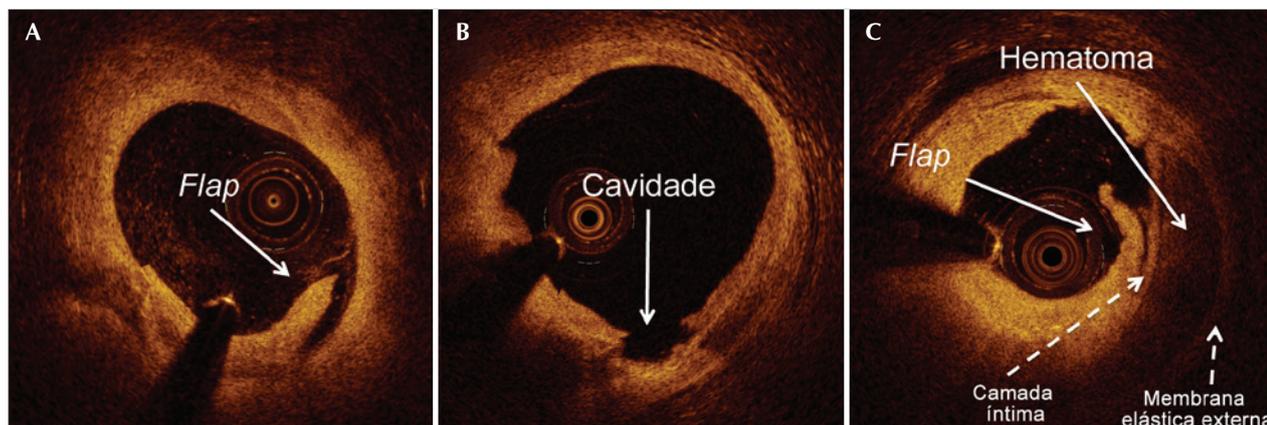


Figura 2. Morfologia das dissecções. (A) Dissecções em flap; (B) cavidades; (C) hematoma intramural, definido como acúmulo de sangue (ou meio de contraste) dentro do espaço medial, deslocando a camada íntima internamente e a membrana elástica externa externamente.

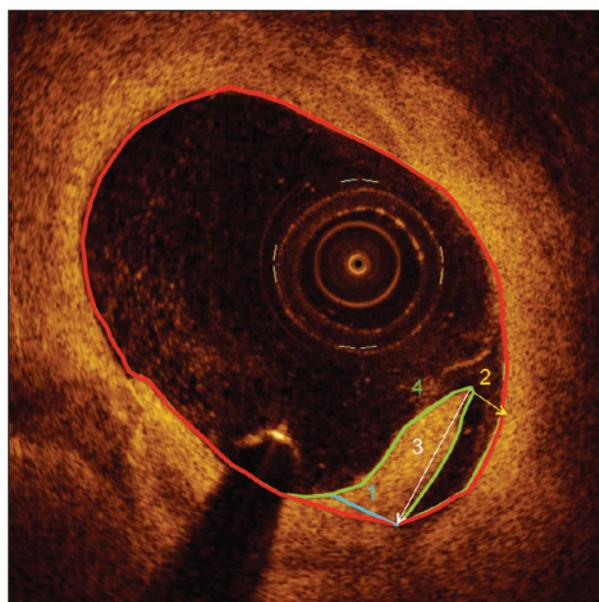


Figura 3. Avaliação morfométrica dos flaps. Parâmetros morfométricos foram utilizados para quantificação da magnitude das dissecções: (1) profundidade do flap – espessura da base do flap; (2) abertura do flap – distância entre a ponta do flap e o contorno luminal; (3) comprimento do flap – distância entre a ponta do flap e seu ponto de junção com o contorno luminal; (4) área do flap – medida por planimetria do contorno externo do flap.

< 250 μm .¹⁴ Caso as bordas do SVB tivessem sido posicionadas em um local com doença aterosclerótica, o tipo de placa subjacente foi caracterizado como fibrótica, fibrocalcificada ou lipídica, conforme descrito previamente.^{13,15} Nas placas lipídicas, sua distribuição longitudinal e circunferencial, e as espessuras média e mínima da capa fibrosa protetora foram quantificadas. Um fibroateroma de capa fina foi definido como uma placa rica em lipídio com uma espessura mínima da capa fibrosa < 65 μm .

Todas as análises foram realizadas com um programa de análise *off-line* proprietário (OCT System Software B.0.1, St. Jude Medical, St. Paul, Estados Unidos). Todas as avaliações acima descritas foram realizadas em todos os *frames* consecutivos ao longo dos segmentos de borda (intervalo entre imagens de 0,2 mm), enquanto as medidas quantitativas de área e diâmetros do lúmen vascular foram realizadas a cada milímetro.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, Estados Unidos). Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão, e as categóricas, como frequências e percentuais. Análises seriadas foram realizadas com o teste não paramétrico de Friedman (análise de variância de dupla classificação por postos) ou o teste de Wilcoxon (*Wilcoxon signed-rank test*). Valores de p bicaudais < 0,05 indicaram significância estatística.

RESULTADOS

Incidência de dissecções de borda detectadas pela tomografia de coerência óptica

No total, 48 pacientes (48 lesões) tratados com SVB DESolve foram submetidos à avaliação com OCT após o procedimento índice. Das 96 bordas possíveis, 2 bordas distais e 3 proximais não foram visualizadas. Conseqüentemente, estavam disponíveis para análise 91 bordas (46 distais e 45 proximais), em 48 lesões de 48 pacientes. Dissecções de borda foram detectadas pela OCT em 28 bordas (30,7%) de 22 lesões (45,8%) em 22 pacientes (45,8%). A ocorrência de dissecções foi igualmente distribuída entre bordas distais (14/46; 30,4%) e proximais (14/45; 31,1%). Seis lesões em seis pacientes apresentaram dissecções em ambas as bordas. Fluxograma apresenta o número amostral de

pacientes, as lesões e bordas incluídas no estudo, bem como as razões para exclusão das bordas não analisadas (Figura 4).

Características clínicas e do procedimento

As características clínicas e do procedimento dos 22 pacientes nos quais dissecções de borda foram identificadas pela OCT são apresentadas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. A média das idades foi de $62,9 \pm 7,5$ anos; 59,1% dos pacientes eram do sexo masculino e 18,2% diabéticos. O quadro clínico que motivou a intervenção coronária foi angina estável na maioria dos pacientes (86,4%).

A artéria descendente anterior foi o vaso mais frequentemente tratado (41%). As lesões tratadas eram relativamente curtas ($11,36 \pm 3,20$ mm). Pré-dilatação foi realizada em todos os casos. A média dos diâmetros e o comprimento dos SVBs implantados foram de $3,09 \pm 0,15$ mm e $15,45 \pm 1,97$ mm, respectivamente. Pós-dilatação dos dispositivos foi realizada em apenas 27% dos casos, com pressão máxima dos balões de $14,8 \pm 4,8$ atm. A média da relação balão:artéria em todos os casos foi $1,12 \pm 0,10$.

Nenhuma das dissecções detectadas pela OCT foi identificada pela angiografia, e fluxo TIMI 3 foi obtido ao final do procedimento em todos os casos.

Caracterização do tipo de placa nos segmentos de borda dos suportes vasculares biorreabsorvíveis pela tomografia de coerência óptica

Dentre as 28 bordas com dissecção, apenas 1 não apresentou doença aterosclerótica. A tabela 3 apresenta a incidência dos tipos de placa aterosclerótica sobre as quais as bordas dos SVBs foram posicionadas. Placas fibrocalcificadas representaram a maioria (40,8%) das placas nas bordas dissecadas, enquanto cerca de um terço das bordas (33,3%) possuía placas ricas em lipídio. De forma importante, sete (77,7%) das nove placas lipídicas localizavam-se nas bordas proximais, e estas representaram 50% dos tipos de placas nas bordas proximais dissecadas. Na quantificação de todas as placas lipídicas, a espessura média das capas fibróticas protetoras foi $286,8 \mu\text{m}$, enquanto a média das espessuras mínimas foi $145,5 \mu\text{m}$. Apenas uma placa lipídica, em uma borda distal, apresentou espessura mínima da capa fibrosa de $60 \mu\text{m}$ ($< 65 \mu\text{m}$), preenchendo critérios para ser caracterizada como um fibroateroma de capa fina.

Avaliação morfométrica das dissecções de borda pela tomografia de coerência óptica

A tabela 4 apresenta a avaliação morfométrica das dissecções, de maneira global e separadas, de acordo

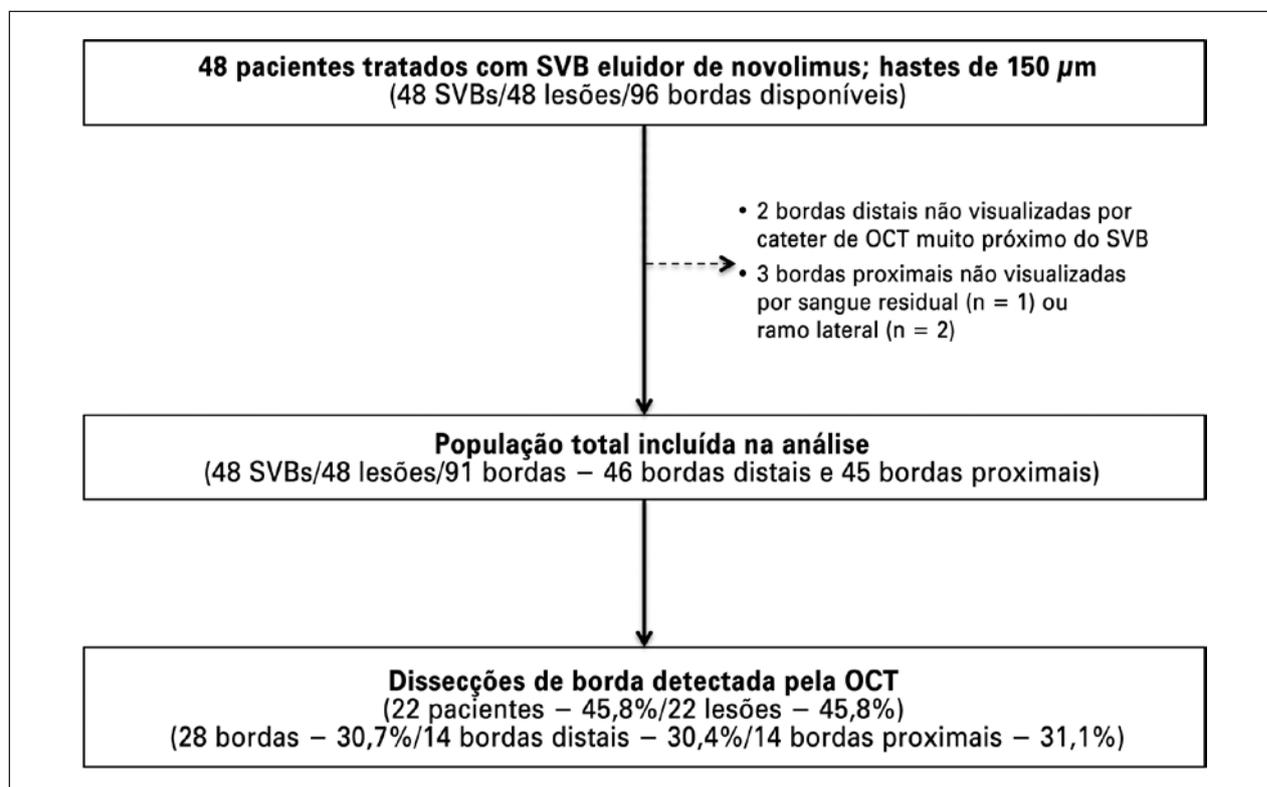


Figura 4. Fluxograma do estudo. População selecionada para inclusão e os casos excluídos da análise, bem como incidência de dissecções, de acordo com diferentes níveis (por exemplo: paciente, lesão e borda). OCT: tomografia de coerência óptica.

TABELA 1
Características clínicas basais

	n = 22 pacientes
Idade, anos	62,9 ± 7,5
Sexo masculino, n (%)	13 (59,1)
Hipertensão arterial, n (%)	16 (72,7)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (18,2)
Dislipidemia, n (%)	15 (68,2)
Tabagismo atual, n (%)	14 (63,6)
Infarto prévio, n (%)	5 (22,7)
ICP prévia, n (%)	5 (22,7)
Indicação da ICP, n (%)	
Angina estável	19 (86,4)
Angina instável	3 (13,6)

ICP: intervenção coronária percutânea.

TABELA 2
Características angiográficas e do procedimento

	n = 22 lesões
Vaso-alvo, n (%)	
Descendente anterior	9 (41)
Circunflexa	7 (32)
Coronária direita	6 (27)
Comprimento da lesão, mm	11,36 ± 3,20
Diâmetro de referência do vaso, mm	2,97 ± 0,34
Diâmetro luminal mínimo, mm	0,91 ± 0,38
Diâmetro de estenose, %	69,4 ± 12,2
Pré-dilatação, n (%)	22 (100)
Diâmetro nominal do SVB, mm	3,09 ± 0,15
Comprimento nominal do SVB, mm	15,45 ± 1,97
Pós-dilatação, n (%)	6 (27)
Pressão máxima de insuflação, atm	14,8 ± 4,8
Relação balão-artéria	1,12 ± 0,10

SVB: suporte vascular biorreabsorvível.

com a localização das bordas. Os valores da análise morfológica de 106 dissecções identificadas pela OCT após implante de SF metálicos, previamente publicados, e que foram analisados com a mesma metodologia aplicada no presente estudo, são apresentados apenas para que os resultados atuais sejam colocados em perspectiva. O comprimento médio das dissecções foi 1,80 mm, e todas apresentaram-se como *flaps*. Foram identificados 1,43 *flap* por dissecção; 12 (3,6%) dissecções apresentaram mais de um *flap* visível. A abertura máxima dos *flaps* mediu 0,17 mm com área de 0,30 mm. A maioria (89,3%) das dissecções ficou restrita à camada íntima/ateroma do vaso, com apenas três (10,7%) dissecções estendendo-se até a camada média. Não

foram observadas dissecções profundas com extensão até a membrana elástica externa do vaso. Hematoma intramural foi identificado em apenas uma dissecção proximal, com comprimento de 1,1 mm e área máxima de 0,66 mm. Não foram observados trombos intraluminais em nenhuma borda dissecada. Embora as dissecções localizadas nas bordas distais tenham apresentado tendência a serem mais longas (2,14 ± 1,36 mm vs. 1,11 ± 0,76 mm; $p = 0,11$), não observamos diferenças significativas quanto à morfometria das dissecções localizadas nas bordas distais, em comparação com as localizadas na bordas proximais.

Avaliação seriada das bordas dissecadas pela tomografia de coerência óptica

Todas as 28 bordas dissecadas possuíam imagens seriadas de OCT aos 6 meses de seguimento. Ao final desse período, 26 (92,8%) dissecções cicatrizaram completamente, sem qualquer vestígio de injúria de borda visualizado na avaliação de 6 meses (Figura 5). A tabela 5 apresenta as características morfológicas das duas dissecções que persistiram ao final de 6 meses. Ressalta-se que ambas eram superficiais (extensão até a camada íntima/ateroma) e localizadas nas bordas distais, além de terem apresentado redução considerável em suas dimensões.

Destaca-se que não houve redução significativa nas áreas e diâmetros luminiais das bordas distais e proximais durante os 6 meses de evolução (Figura 6). Uma dissecção na borda proximal de um SVB implantado evoluiu com reestenose e necessidade de nova intervenção (Figuras 6 e 7).

Seguimento clínico

No seguimento clínico de 6 meses, a ocorrência de ECAM foi de 4,5%. Não ocorreram casos de óbito ou infarto, e registramos apenas um caso de nova intervenção decorrente da reestenose na borda proximal de um SVB. Esse paciente apresentou dissecção nas bordas distal e proximal de um SVB 3,0 × 14 mm implantado na artéria circunflexa. Aos 6 meses de seguimento, esse paciente apresentava angina estável classe II com isquemia miocárdica documentada em teste de esforço. A avaliação com OCT revelou que a dissecção localizada na borda distal ainda estava presente e que a borda proximal, embora com a dissecção completamente cicatrizada, evoluiu com redução significativa da área luminal pós-procedimento de 3,80 mm² para 1,57 mm². Em razão da presença de angina e documentação de isquemia, o paciente foi submetido à nova intervenção com implante de SF metálico.

DISCUSSÃO

O presente estudo representa a primeira investigação sobre a incidência de dissecções de borda após o implante de SVBs poliméricos. Além das imagens de alta resolução fornecidas pela OCT, utilizamos uma

TABELA 3
Caracterização do tipo de placa nos segmentos de borda

	Total (n = 28)	Bordas distais (n = 14)	Bordas proximais (n = 14)	Valor de p*
Característica da borda, n (%)				> 0,99
Vaso normal	1 (3,6)	1 (7,1)	0	
Presença de placa aterosclerótica	27 (96,4)	13 (92,9)	14 (100)	
Tipo de placa, n (%)				0,16
Fibrótica	7/27 (25,9)	5/13 (38,5)	2/14 (14,3)	
Fibrocalcificada	11 /27(40,8)	6/13 (46,1)	5/14 (35,7)	
Lipídica	9/27 (33,3)	2/13 (15,4)	7/14 (50,0)	
Quantificação das placas ricas em lipídio	n = 9	n = 2	n = 7	
Extensão longitudinal, mm	2,23 ± 1,34	3,20 ± 2,54	1,95 ± 0,96	0,61
Espessura média da capa fibrosa, µm	286,8 ± 114,4	178,0 ± 67,9	317,8 ± 107,8	0,12
Espessura mínima da capa fibrosa, µm	145,6 ± 60,4	70,0 ± 14,1	167,1 ± 48,9	< 0,01
FACF, n (%)	1 (11,1)	1 (50)	0 (0)	N/A

* Valor de p corresponde à comparação entre bordas distais e bordas proximais. FACF: fibroateroma de capa fina; N/A: não aplicável.

TABELA 4
Avaliação morfométrica das dissecções de borda pela tomografia de coerência óptica

	Total (n = 28)	Bordas distais (n = 14)	Bordas proximais (n = 14)	Valor de p*	Dissecções de SF metálicos (n = 106) [†]
Comprimento da dissecção, mm	1,80 ± 1,17	2,14 ± 1,36	1,11 ± 0,76	0,11	2,04 ± 1,60
Morfologia da dissecção, n (%)				N/A	
Flap	28 (100)	14 (100)	14 (100)		102 (96,2)
Cavidade	0	0	0		13 (12,3)
Número de flaps por dissecção	1,43 ± 0,50	1,44 ± 0,52	1,27 ± 0,46	0,55	1,45 ± 0,77
Profundidade máxima do flap, mm	0,42 ± 0,26	0,51 ± 0,35	0,40 ± 0,24	0,60	0,62 ± 0,39
Abertura máxima do flap, mm	0,17 ± 0,11	0,18 ± 0,10	0,12 ± 0,06	0,15	0,39 ± 0,34
Comprimento máximo do flap, mm	0,94 ± 0,62	0,58 ± 0,37	0,99 ± 0,93	0,46	1,09 ± 0,67
Área do flap, mm ²	0,30 ± 0,34	0,29 ± 0,26	0,34 ± 0,50	0,37	0,39 ± 0,39
Profundidade da dissecção, n (%)				0,54	
Camada íntima/ateroma	25 (89,3)	13 (92,9)	12 (85,7)		50 (47,2)
Camada média	3 (10,7)	1 (7,1)	2 (14,3)		51 (48,1)
Camada adventícia	0 (0)	0 (0)	0 (0)		5 (4,7)
Hematoma intramural, n (%)	1 (3,6)	0 (0)	1 (7,1)	N/A	10 (9,4)
Trombo intraluminal, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N/A	4 (3,8)

* Valor de p corresponde à comparação entre bordas distais e bordas proximais; [†] Adaptado de Chamié et al.¹⁰; SF: stent farmacológico; N/A: não aplicável.

metodologia sistemática para quantificação detalhada da extensão e magnitude da injúria vascular nos segmentos de borda, bem como avaliamos de forma seriada a evolução das dissecções ao longo de 6 meses. Os principais achados foram: (1) injúria nos segmentos de borda são frequentemente visualizadas pela OCT após implante de SVBs; (2) as dissecções aqui avaliadas foram de pequena magnitude, não limitaram fluxo coronário, e foram, em sua maioria (89,3%), superficiais; (3) a incidência de ateroma nos segmentos vasculares, nos quais as bordas dos SVBs foram posicionadas, foi alta

(96,4%), a despeito de parecerem “normais” à angiografia; (4) a maioria (92,8%) das dissecções cicatrizou completamente no curso de 6 meses, sem formação tecidual excessiva, com apenas um caso evoluindo com reestenose; (5) a evolução clínica dos pacientes com dissecções de borda vistas apenas pela OCT, sem prejuízo do fluxo coronário, transcorreu sem intercorrências na fase intra-hospitalar, com apenas um caso de nova revascularização ao final de 6 meses. Não foram registrados casos de infarto ou trombose associados com as dissecções deixadas.

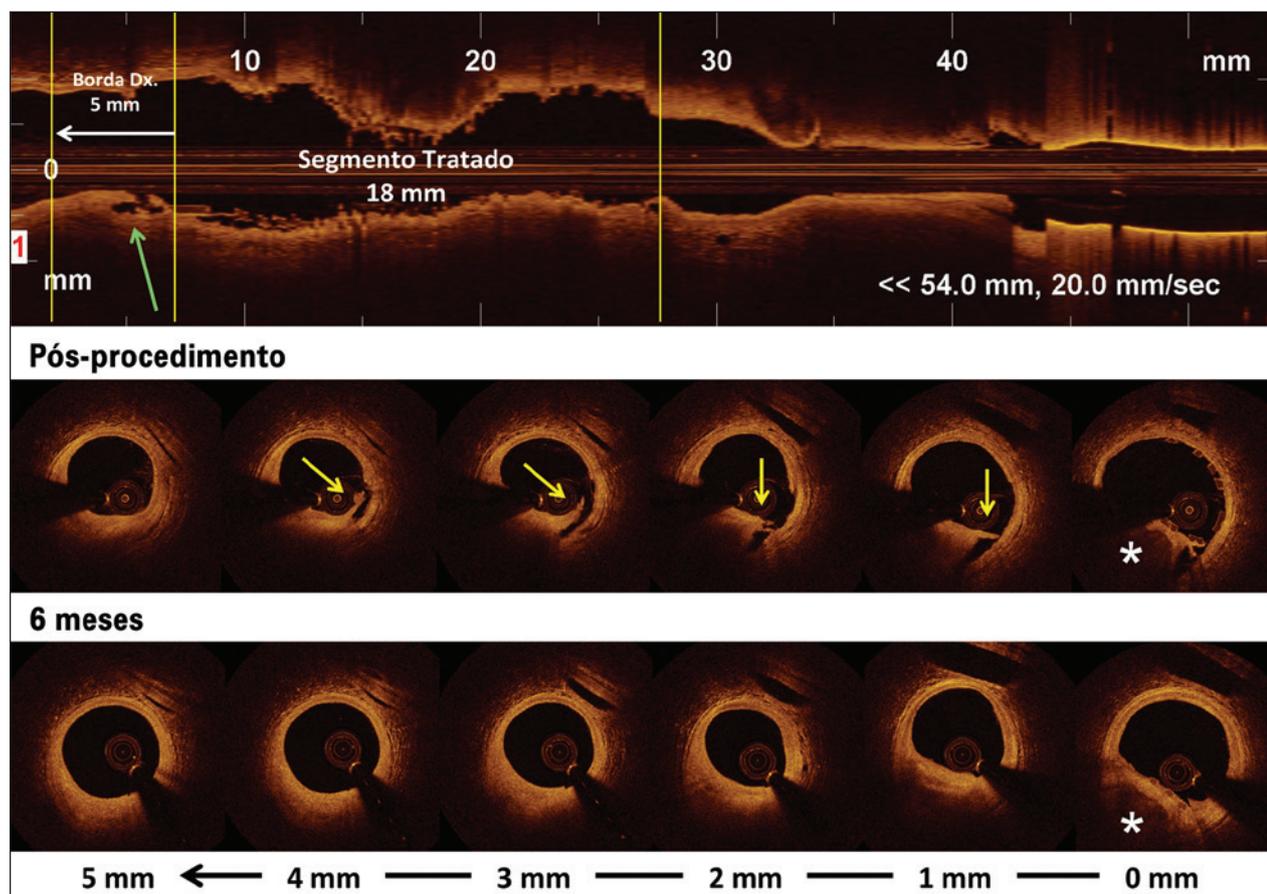


Figura 5. Exemplo de dissecção de borda cicatrizada. Painel superior apresenta uma visão longitudinal da tomografia de coerência óptica após o implante do suporte vascular biorreabsorvível. O segmento tratado, bem como os 5 mm da borda distal, é delimitado pelas linhas verticais amarelas. Observe o segmento de dissecção na borda distal do suporte vascular biorreabsorvível (seta verde). O painel do meio apresenta imagens transversais ao longo dos 5 mm da borda distal. Note a longa dissecção com morfologia de *flap* (setas amarelas). O painel inferior ilustra imagens transversas ao longo dos 5 mm da borda distal, correspondentes às regiões apresentadas no painel do meio. Observe a completa cicatrização da dissecção, com restauração do contorno luminal suave e sem irregularidades. A estrutura de pericárdio visível à 1 hora auxilia no correio das imagens pós-procedimento (painel do meio) e de 6 meses (painel inferior). Os asteriscos brancos ilustram uma placa calcificada, excêntrica, sobre a qual a borda do suporte vascular biorreabsorvível foi posicionada.

TABELA 5
Avaliação seriada das dissecções de borda que persistiram ao final de 6 meses

	Dissecção 1		Dissecção 2	
	Pós-procedimento	6 Meses	Pós-procedimento	6 Meses
Comprimento longitudinal, mm	2,7	0,5	4,1	1,6
Profundidade da dissecção	Intimal	Intimal	Intimal	Intimal
Profundidade máxima do <i>flap</i> , mm	0,94	0,50	0,19	0,25
Abertura máxima do <i>flap</i> , mm	0,12	0,30	0,37	0,10
Comprimento máximo do <i>flap</i> , mm	1,29	0,79	1,50	0,59
Área do <i>flap</i> , mm ²	0,57	0,21	0,46	0,14

Incidência das dissecções de borda

Dissecções de borda após implante de stent coronário foram descritas em 1,7 a 6,4% dos casos pela angiografia,^{3,6} com incidência que variou de 5 a 23%

quando o resultado da intervenção coronária percutânea era examinado com USIC.^{8,16} Em análise recente,¹⁰ investigamos com OCT 395 bordas de SF metálicos implantados em 249 lesões de 230 pacientes. De maneira global, a maior resolução da OCT identificou dissecções

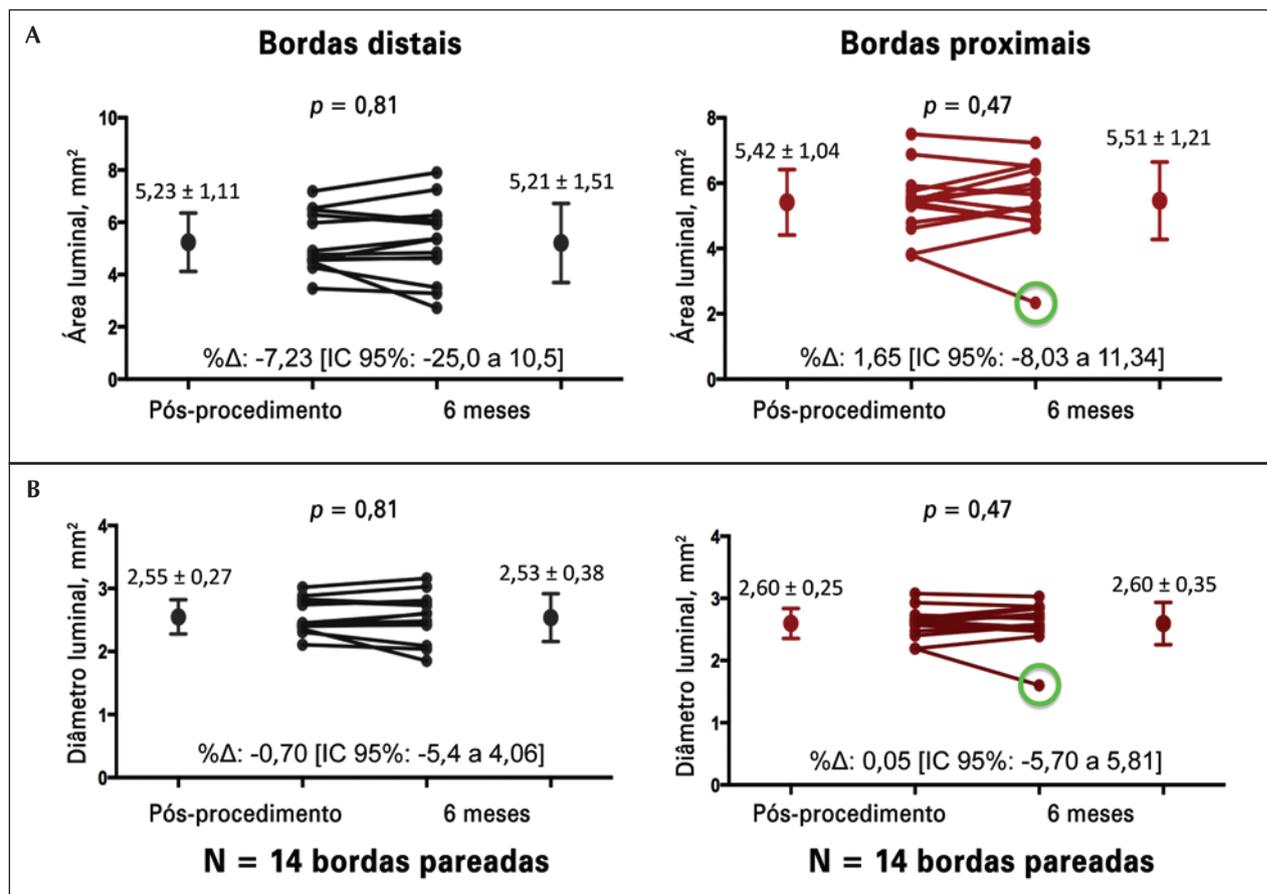


Figura 6. Variação nas dimensões luminais pela tomografia de coerência óptica das bordas dissecadas entre o período pós-procedimento e 6 meses. (A) Variação nas áreas luminais entre os períodos pós-procedimento e 6 meses nas bordas distais (linhas em preto) e proximais (linhas vermelhas); (B) variação nos diâmetros luminais entre os períodos pós-procedimento e 6 meses nas bordas distais (linhas em preto) e proximais (linhas vermelhas). O círculo verde representa um paciente que apresentou reestenose em sua borda proximal, com redução significativa de suas áreas e diâmetros luminais. IC95%: intervalo de confiança de 95%.

em 37,8% das lesões tratadas (26,8% das 395 bordas analisadas). No estudo, a investigação com OCT foi dividida em duas fases: na fase I (setembro a outubro de 2010; 108 pacientes e 112 lesões), a OCT foi utilizada em todos os pacientes consecutivos submetidos à intervenção coronária percutânea, enquanto na fase II (novembro de 2010 a junho de 2011; 122 pacientes e 137 lesões), a OCT foi utilizada a critério do operador, de acordo com sua prática diária. Na fase I, dissecções foram identificadas em 33,9% das lesões tratadas (25,4% das 181 bordas avaliadas), representando a incidência real das dissecções nos segmentos de borda após implante de stents coronários. Na fase II, a incidência de dissecções foi maior, sendo observada em 40,9% das lesões tratadas (28% das 214 bordas avaliadas), e representa uma estimativa do que seria esperado com o uso seletivo da OCT, em situações que o operador julgou necessário complementar a investigação com um método de imagem invasivo (por exemplo: *haziness* angiográfico no segmento de borda, *step-up/step-down* etc.). Apesar de a maioria (52,8%) das dissecções ter

sido classificada como profunda (extensão até a camada média ou adventícia), ressalta-se que apenas 16% das dissecções identificadas pela OCT foram também visualizadas pela angiografia. Esses números ilustram as diferenças de resolução entre angiografia e os métodos de imagem invasivos, como USIC e OCT.

No presente estudo, dissecções foram identificadas em 30,7% das 91 bordas analisadas após implante de SVBs poliméricos. Destas, a maioria era superficial (89,3% restritas à camada íntima/ateroma), e nenhuma foi vista pela angiografia. Além disso, a distribuição das dissecções foi semelhante entre as bordas distal e proximal dos SVBs implantados, ao contrário do que foi previamente reportado com stents metálicos, caso em que a incidência das dissecções costuma ser maior na borda distal.^{10,17} Alguns aspectos técnicos podem explicar essa discrepância: (1) no presente estudo, as lesões tratadas tinham menor complexidade, menos calcificação e eram mais curtas; (2) vasos com grandes desproporções entre as partes proximal e distal foram

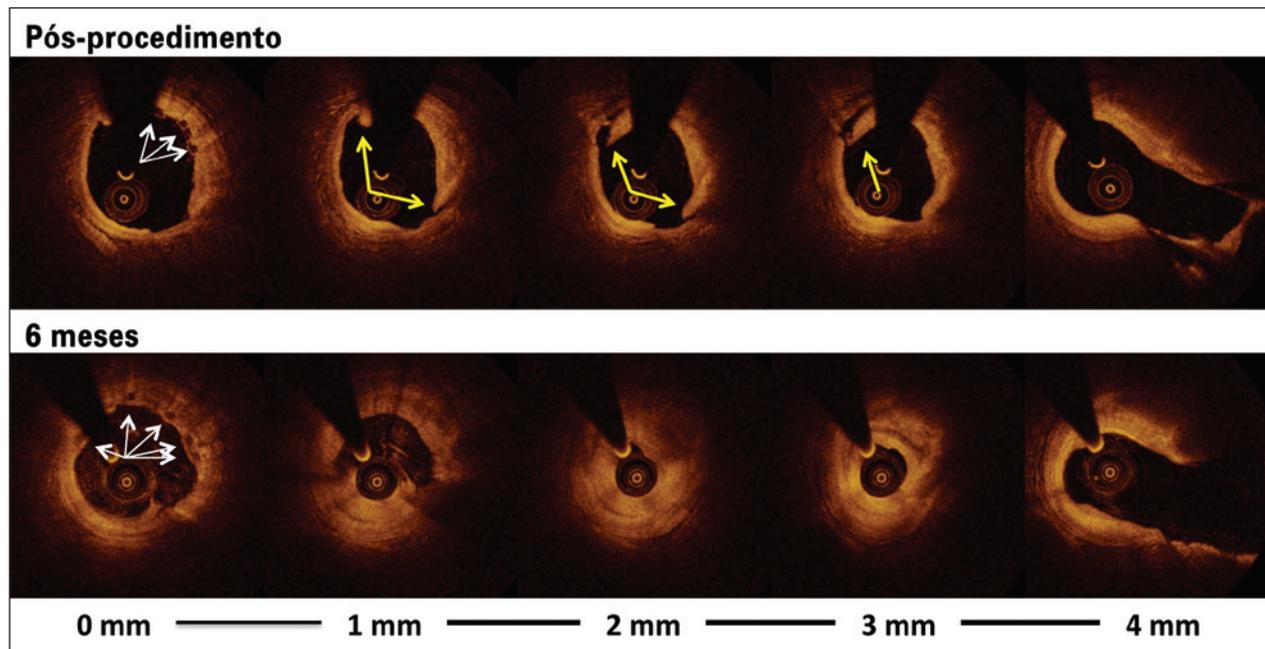


Figura 7. Caso de dissecção de borda que evoluiu com reestenose. Painel superior apresenta imagens transversais ao longo dos 5 mm da borda distal. As setas brancas indicam as hastes do suporte vascular biorreabsorvível posicionadas sobre uma placa fibrótica excêntrica. Observe a longa dissecção com coexistência de dois flaps (setas amarelas). O painel inferior ilustra imagens transversais ao longo dos 5 mm da borda distal, correspondentes às regiões apresentadas no painel superior. Observe a completa cicatrização da dissecção, mas com significativa redução da área luminal, que resultou em reestenose. O corregristo das imagens adquiridas pós-procedimento e aos 6 meses foi possível pela utilização das distâncias entre a borda do suporte vascular biorreabsorvível e a presença de grande ramo lateral no milímetro 4.

excluídos, minimizando o risco de injúria nos segmentos distais, geralmente de menor calibre; (3) por protocolo, os SVBs implantados deveriam promover cobertura completa da lesão pela angiografia, evitando-se, dessa forma, o posicionamento das bordas do dispositivo sobre regiões com grande carga de placa; (4) a pós-dilatação (quando realizada) foi feita com balões não complacentes, com diâmetros no máximo 0,5 mm maiores do que o diâmetro do SVB implantado, evitando-se estiramento exagerado das bordas do dispositivo; (5) o posicionamento do balão de pós-dilatação foi geralmente feito sobre a marca radiopaca do dispositivo, que fica localizada a 0,3 mm da borda do SVB, minimizando o risco de insuflação do balão fora dos limites do SVB. Portanto, o rigor técnico empregado e a seleção de anatomias menos complexas, podem ter atenuado as chances de injúria desigual entre as bordas distal e proximal, enquanto que os efeitos das hastes mais espessas do SVB atuaram de forma semelhante em ambas as extremidades.

Influência da presença e tipo de placa nos segmentos de borda

A cobertura incompleta da lesão foi associada com risco aumentado de complicações do procedimento e com pior evolução clínica no médio prazo.^{18,19} Em um estudo de 82 dissecções de borda visualizadas pelo USIC, a excentricidade da placa localizada nas bordas

de SF foi identificada como preditora independente para ocorrência dessa complicação (*odds ratio* – OR = 1,4; intervalo de confiança de 95% – IC 95%: 1,1- 1,9; $p = 0,02$).¹⁶ Na análise de 395 bordas de SF, presença de placa aterosclerótica foi identificada em 80,7% pela OCT, com incidência significativamente maior nas bordas que apresentavam dissecções (95,3% das bordas dissecadas vs. 75,4% das bordas sem dissecção; $p < 0,001$). A análise multivariada revelou que a presença de placa aterosclerótica no segmento de borda de stents metálicos aumentou significativamente o risco para ocorrência de dissecções em seis vezes (OR = 6,15; IC 95% 2,09-18,11; $p = 0,001$).

Não apenas a presença da placa, mas também suas características, tiveram grande influência sobre a ocorrência de dissecções. Embora placas fibróticas tenham sido mais frequentemente identificadas em bordas não dissecadas, a prevalência de placas fibrocalcificadas e lipídicas não foi significativamente diferente entre as bordas com e sem dissecção. No entanto, placas fibrocalcificadas apresentaram maior distribuição circunferencial (ângulo do cálcio: $125,7 \pm 77,9^\circ$ vs. $65,4 \pm 44,3^\circ$; $p < 0,001$) e eram mais superficiais (distância do cálcio para o lúmen: $0,07 \pm 0,07$ mm vs. $0,15 \pm 0,12$ mm; $p < 0,001$) nas bordas dissecadas. As placas lipídicas localizadas nas bordas dissecadas apresentaram capa fibrosa mais fina ($65,9 \pm 38,3$ μm vs. $103,07 \pm 44,6$ μm ; $p = 0,018$), e maior prevalência de fibroateromas de

capa fina (58,3% vs. 19%; $p = 0,037$), em comparação com as placas lipídicas em bordas sem dissecções. Na análise multivariada, o posicionamento da borda de um stent sobre um fibroateroma de capa fina aumentou o risco de dissecção de borda em seis vezes (OR: 6,16; IC 95% 1,42-26,69; $p = 0,016$). Análise exploratória adicional revelou que uma espessura mínima da capa fibrosa $\leq 80 \mu\text{m}$ seria o melhor ponto de corte para prever a ocorrência de dissecções quando as bordas do stent são posicionadas sobre uma placa lipídica (com sensibilidade de 73,9% e especificidade de 72,5%). Quanto às placas fibrocalcificadas, sua simples presença no segmento de borda não foi identificada como preditor para ocorrência de dissecções. Ao contrário, a maior distribuição circunferencial do cálcio foi preditora independente para o desenvolvimento de dissecções (OR: 1,02 para cada aumento de 1° na angulação do cálcio; IC 95% 1,00-1,03; $p = 0,017$). Um ângulo de calcificação $\geq 72^\circ$ foi identificado como o melhor ponto de corte para prever a ocorrência de dissecções quando as bordas do stent são posicionadas sobre uma placa calcificada (com sensibilidade de 73,9% e especificidade de 72,5%).¹⁰

Os resultados do presente estudo estão alinhados com dados prévios. Dentre as 28 bordas dissecadas, apenas 1 não apresentava doença aterosclerótica à OCT, apesar de aspecto angiográfico “normal”. Em linha com relatos prévios, as placas fibrocalcificadas foram as mais prevalentes (40,8%), e as placas ricas em lipídio representavam um terço (33,3%) daquelas identificadas nos segmentos de borda. A média da espessura mínima da capa fibrosa ($145,5 \pm 60,4 \mu\text{m}$) foi consideravelmente maior do que a que reportamos previamente para SF metálicos;¹⁰ apenas uma placa lipídica preencheu critérios para ser classificada como fibroateroma de capa fina. Isso pode ser explicado pela menor complexidade clínica e anatômica da população incluída no presente estudo.

A alta prevalência de doença aterosclerótica nos segmentos de borda, que se apresentam normais à angiografia, denota a maior sensibilidade dos métodos invasivos de alta resolução em identificar doença, mas também reforça a necessidade de uma técnica apurada durante o procedimento, visando minimizar os riscos de complicações. O guia com OCT pode ser útil em selecionar as dimensões do stent e identificar segmentos do vaso com menor risco para dissecções, o que pode ser especialmente importante com os dispositivos de maior perfil, como os SVBs poliméricos.

Magnitude das dissecções de borda, evolução e implicações clínicas

A injúria vascular com ruptura da placa pode expor seus componentes pró-trombóticos e levar à trombose aguda ou subaguda.^{5,6} De fato, dissecções de borda foram associadas com incidências aumentadas de trombose e ECAM.^{3-6,20} Em geral, essas dissecções têm grandes

dimensões e estão associadas com características angiográficas mais complexas (dissecções tipo B a F).^{3,6,20} Ao contrário, dissecções mais superficiais, mais curtas e menos complexas, não limitadoras do fluxo coronário, associaram-se com boa evolução clínica.^{10,16,17,21}

Em nossa série de dissecções de borda de SF, as dissecções mais complexas, mais longas, de maior magnitude e mais profundas foram tratadas por decisão do operador. As dissecções que foram deixadas sem tratamento adicional foram mais curtas, menos complexas, mais superficiais, e geralmente apenas vistas à OCT, e apresentaram evolução clínica favorável ao final de 1 ano, semelhantemente ao grupo de pacientes tratados com SF sem dissecções de borda. Como as dissecções mais “graves” foram tratadas de antemão, o estudo é insuficiente para fornecer recomendações de quais tipos e tamanhos de dissecção de borda se associariam com desfechos adversos e deveriam ser tratadas. No entanto, o estudo indicou certas características morfométricas, que se associaram com boa evolução clínica e poderiam ser manejadas conservadoramente, sem tratamento mecânico adicional, a saber: comprimento longitudinal $< 1,80 \text{ mm}$, menos de dois *flaps* concomitantes, profundidade do *flap* $\leq 0,52 \text{ mm}$, abertura do *flap* $\leq 0,33 \text{ mm}$, e dissecções não extensivas à camada média.¹⁰ As características das dissecções observadas no presente estudo preenchem os critérios acima mencionados e corroboram a boa evolução clínica observada, sem casos documentados de infarto periprocedimento ou trombose aguda/subaguda.

No longo prazo, a parede arterial responde à injúria mecânica com uma série de mecanismos celulares e moleculares implicados em formação intimal e remodelamento vascular, que podem, ultimamente, levar à reestenose.²² No estudo de Radu et al.¹⁷, a cicatrização das 22 dissecções analisadas ocorreu de forma favorável, com apenas duas dissecções persistindo ao final de 1 ano. De forma interessante, essas duas dissecções apresentavam as maiores dimensões ao final do procedimento índice (comprimentos de 2,81 e 2,42 mm). Nenhum caso de reestenose foi documentado nesse estudo. No presente estudo, tivemos igualmente dois casos de dissecções que persistiram ao final de 6 meses. Uma dessas dissecções tinha comprimento (2,7 mm) semelhante ao reportado por Radu et al.,¹⁷ enquanto a outra era consideravelmente mais longa (4,1 mm). No entanto, todas eram superficiais, restritas à camada íntima/ateroma do vaso. Ademais, observamos reduções consideráveis nas dimensões dessas dissecções, sugerindo um processo ativo de cicatrização. O fato de não ter havido redução significativa nas áreas lúminais nos segmentos de borda submetidos à injúria sugere que o processo de cicatrização das dissecções seja benigno, com provável “selamento” dos *flaps* ao invés de preenchimento dos espaços por tecido neointimal ou materiais da placa.⁸ De fato, apenas uma dissecção evoluiu com reestenose e necessitou nova

intervenção. Embora essa dissecação estivesse restrita ao ateroma (Figura 7), ela era relativamente longa (3,8 mm de comprimento) e possuía morfologia de maior complexidade, ou seja, três *flaps* visíveis no segmento de maior injúria. No estudo de Radu et al.¹⁷ e na nossa série de dissecações de borda em SF, a evolução clínica dos pacientes com dissecações superficiais e de pequena magnitude pela OCT foi favorável, sem casos de novas intervenções decorrentes de reestenose. A raridade deste desfecho na nossa população impede a verificação das características morfométricas, que seriam preditoras de reestenose ou persistência das dissecações no seguimento de médio prazo.

Limitações

A principal limitação do nosso estudo foi a inclusão de uma população selecionada, com baixa complexidade clínica e angiográfica. Os dados referentes à incidência e à magnitude das dissecações de borda aqui descritas podem então não representar a incidência real, com a utilização de SVBs poliméricos em uma população com lesões mais complexas, mais representativa da prática clínica diária.

O número relativamente pequeno de pacientes, além da baixa complexidade, pode ser insuficiente para detectar um número significativo de eventos raros como trombose aguda/subaguda ou reestenose de borda no seguimento. Portanto, recomendações acerca de quais características morfométricas seriam associadas com eventos adversos e necessitariam de tratamento não podem ser feitas. No entanto, o presente estudo corrobora dados prévios de que dissecações pequenas e superficiais, apenas vistas pela OCT, e que não limitam fluxo coronário possuam boa evolução clínica e possam ser deixadas sem tratamento mecânico adicional.

CONCLUSÕES

A incidência de dissecações de borda pela tomografia de coerência óptica, após implante de suportes vasculares biorreabsorvíveis poliméricos, com alto perfil, hastes mais espessas, e que requerem técnica mais rigorosa para seu implante, foi alta (30,7%), porém não diferente daquela observada após implante de stents farmacológicos metálicos. Essas dissecações foram, na sua maioria, superficiais, de pequena magnitude e não comprometeram o fluxo coronário. Nenhuma foi concomitantemente vista à angiografia. A cicatrização foi favorável, sem redução significativa das dimensões lúmenais, e com 92,8% das dissecações completamente resolvidas no curso de 6 meses. Nenhum caso de infarto ou trombose foi documentado na fase intra-hospitalar, e apenas um caso de reestenose resultou em nova intervenção aos 6 meses. Esses achados contribuem para o corpo de evidências de que dissecações de pequena magnitude e não limitadoras de fluxo, frequentemente vistas pela alta resolução da tomografia de coerência óptica, têm boa evolução clínica e podem ser condu-

zidas de forma conservadora, sem tratamento mecânico adicional.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Waller BF. "Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders and melters"--the future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(5):969-87.
2. Farb A, Virmani R, Atkinson JB, Kolodgie FD. Plaque morphology and pathologic changes in arteries from patients dying after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(6):1421-9.
3. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation.* 2001;103(15):1967-71.
4. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Sattler LF, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2003;108(1):43-7.
5. Rogers JH, Lasala JM. Coronary artery dissection and perforation complicating percutaneous coronary intervention. *The J Invasive Cardiol.* 2004;16(9):493-9.
6. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, Airolidi F, Cosgrave J, Chieffo A, et al. Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2006;27(5):540-6.
7. Choi SY, Witzensichler B, Maehara A, Lansky AJ, Guagliumi G, Brodie B, et al. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) substudy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(3):239-47.
8. Sheris SJ, Canos MR, Weissman NJ. Natural history of intravascular ultrasound-detected edge dissections from coronary stent deployment. *Am Heart J.* 2000;139(1 Pt 1):59-63.
9. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI. Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(11):1035-46.
10. Chamie D, Bezerra HG, Attizzani GF, Yamamoto H, Kanaya T, Stefano GT, et al. Incidence, predictors, morphological characteristics, and clinical outcomes of stent edge dissections detected by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(8):800-13.
11. Holmes DR Jr, Holubkov R, Vlietstra RE, Kelsey SF, Reeder GS, Dorros G, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(5):1149-55.
12. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6.
13. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography

- studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(12):1058-72.
14. Velican D, Velican C. Comparative study on age-related changes and atherosclerotic involvement of the coronary arteries of male and female subjects up to 40 years of age. *Atherosclerosis.* 1981;38(1-2):39-50.
 15. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlenker KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation.* 2002;106(13):1640-5.
 16. Liu X, Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, Weisz G, Dangas GD, et al. Intravascular ultrasound assessment of the incidence and predictors of edge dissections after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(10):997-1004.
 17. Radu MD, Raber L, Heo J, Gogas BD, Jorgensen E, Kelbaek H, et al. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation. *Euro Intervention.* 2014;9(9):1085-94.
 18. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation.* 2003;108(3):257-60.
 19. Costa MA, Angiolillo DJ, Tannenbaum M, Driesman M, Chu A, Patterson J, et al. Impact of stent deployment procedural factors on long-term effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents (final results of the multicenter prospective STLLR trial). *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1704-11.
 20. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttrop MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1399-409.
 21. Kume T, Okura H, Miyamoto Y, Yamada R, Saito K, Tamada T, et al. Natural history of stent edge dissection, tissue protrusion and incomplete stent apposition detectable only on optical coherence tomography after stent implantation - preliminary observation. *Circ J.* 2012;76(3):698-703.
 22. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation.* 2005;111(17):2257-73.