

Novo Algoritmo para Quantificar o Remodelamento Coronário Utilizando Dimensões Normais Preditas

A Novel Algorithm to Quantify Coronary Remodeling Using Inferred Normal Dimensions

Breno A. A. Falcão¹, João Luiz A. A. Falcão¹, Gustavo R. Morais¹, Rafael C. Silva¹, Augusto C. Lopes², Paulo R. Soares¹, José Mariani Jr¹, Roberto Kalil-Filho¹, Elazer R. Edelman^{2,3}, Pedro A. Lemos¹

Departamento de Cardiologia Intervencionista, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹, São Paulo, SP - Brasil; Institute of Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology², Cambridge; Divisão Cardiovascular, Departamento de Medicina, Brigham and Womens Hospital, Harvard Medical School³, Boston, MA - EUA

Resumo

Fundamento: O remodelamento vascular, alteração dimensional dinâmica frente ao estresse, pode assumir diferentes direções e magnitudes na doença aterosclerótica. As medidas clássicas baseiam-se em referências a distância do segmento-alvo, com risco de comparação inadequada pela seleção de porções vasculares indesejáveis.

Objetivo: Explorar um novo método para quantificar remodelamento vascular, baseado na comparação entre um determinado segmento-alvo e suas dimensões normais inferidas.

Métodos: Parâmetros geométricos e a composição da placa foram determinados em 67 pacientes usando-se ultrassom intravascular de três vasos com histologia virtual (IVUS-VH). Avaliou-se o remodelamento coronário ao nível da seção transversal ($n = 27.639$) e da lesão ($n = 618$) usando-se métrica clássica e um novo algoritmo analítico baseado no índice de remodelamento vascular fracionado (FVRI) que quantifica a alteração total nas dimensões da parede arterial em relação a dimensão normal estimada do vaso. Construiu-se um modelo preditivo para estimar a dimensão normal do vaso para calcular o FVRI.

Resultados: De acordo com o novo algoritmo, o padrão de remodelamento “ectático” foi o menos comum, o remodelamento “completo compensatório” foi observado em metade dos casos, e os tipos “negativo” e “incompleto compensatório” foram detectados nos restantes. Comparada ao esquema tradicional diagnóstico, a classificação baseada no FVRI pareceu melhor discriminar a composição da placa através de IVUS-VH.

Conclusões: A análise quantitativa do remodelamento coronário utilizando dimensões do segmento-alvo oferece uma abordagem promissora para avaliar a resposta vascular ao crescimento e à regressão da placa. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(4):390-398)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana; Remodelação Vascular; Aterosclerose / fisiopatologia; Neovascularização Patológica; Ultrasonografia.

Abstract

Background: Vascular remodeling, the dynamic dimensional change in face of stress, can assume different directions as well as magnitudes in atherosclerotic disease. Classical measurements rely on reference to segments at a distance, risking inappropriate comparison between unlike vessel portions.

Objective: to explore a new method for quantifying vessel remodeling, based on the comparison between a given target segment and its inferred normal dimensions.

Methods: Geometric parameters and plaque composition were determined in 67 patients using three-vessel intravascular ultrasound with virtual histology (IVUS-VH). Coronary vessel remodeling at cross-section ($n = 27.639$) and lesion ($n = 618$) levels was assessed using classical metrics and a novel analytic algorithm based on the fractional vessel remodeling index (FVRI), which quantifies the total change in arterial wall dimensions related to the estimated normal dimension of the vessel. A prediction model was built to estimate the normal dimension of the vessel for calculation of FVRI.

Results: According to the new algorithm, “Ectatic” remodeling pattern was least common, “Complete compensatory” remodeling was present in approximately half of the instances, and “Negative” and “Incomplete compensatory” remodeling types were detected in the remaining. Compared to a traditional diagnostic scheme, FVRI-based classification seemed to better discriminate plaque composition by IVUS-VH.

Conclusions: Quantitative assessment of coronary remodeling using target segment dimensions offers a promising approach to evaluate the vessel response to plaque growth/regression. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(4):390-398)

Keywords: Coronary Artery Diseases; Vascular Remodeling; Atherosclerosis / physiopathology; Neovascularization, Pathologic; Ultrasonography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Breno de Alencar Araripe Falcão •

Rua Oscar Freire, 1753 Ap. 41b, Pinheiros. CEP 05409-011, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: brenoafalcao@gmail.com; brenofalcao@cardiol.br

Artigo recebido em 17/01/2014; revisado em 10/04/2015; aceito em 13/04/2015.

DOI: 10.5935/abc.20150098

Introdução

O remodelamento da artéria coronária, alteração geométrica nas dimensões do vaso, evolui com a progressão e a regressão do processo aterosclerótico. O remodelamento arterial compreende um amplo espectro de apresentações, variando de remodelamento expansivo a constritivo^{1,2}. No primeiro, as dimensões da artéria coronária aumentam à medida que a placa se acumula, enquanto no segundo, há relativa contração da parede do vaso, o que afeta o lúmen. É provável que haja um limite para os efeitos expansivos, que ao final se estabilizam ou descompensam em colapso luminal¹. Portanto, é evidente que o padrão e a extensão do remodelamento arterial desempenham importante papel na determinação do efeito da doença aterosclerótica nas dimensões luminais³⁻⁵.

Vários métodos foram descritos para caracterizar e quantificar o remodelamento vascular em pacientes com doença arterial coronariana, a maioria usando ultrassom intravascular (IVUS). Nos estudos transversais, a avaliação do remodelamento da artéria coronária é com frequência descrito como uma simples comparação entre a porção mais comprometida e os segmentos vizinhos de referência^{6,7}. No entanto, tais segmentos de referência não são perfeitos representantes da normalidade⁸. Em estudos sequenciais, uma região de interesse é examinada em condições basais e comparada com a mesma porção correspondente durante o acompanhamento⁹. Tal abordagem, entretanto, apenas captura as mudanças na placa e nas dimensões do vaso ao longo do tempo, a despeito do grau de aterosclerose e remodelamento na condição basal, o que pode ter uma significativa influência nos desfechos.

A classificação do remodelamento varia substancialmente em função da definição¹⁰, não havendo consenso quanto a uma definição universal de remodelamento¹¹. Em teoria, o método ideal para medir o remodelamento vascular avaliaria o segmento comprometido da artéria coronária, comparando-o com a mesma região antes da existência da placa aterosclerótica. É óbvio que tal comparador de normalidade não pode ser diretamente avaliado na prática. Levantamos a hipótese, no entanto, de que o tamanho do vaso nativo normal possa ser inferido para qualquer segmento coronariano, criando uma referência basal mais apropriada para a determinação de remodelamento. O presente estudo explorou um novo método para quantificar o remodelamento vascular, baseado na comparação entre determinado segmento-alvo e suas dimensões normais presumidas.

Métodos

Delineamento e População do Estudo

Este estudo prospectivo de um único braço arrolou 67 pacientes agendados para submeter-se a angioplastia coronariana. Durante o procedimento, antes de qualquer intervenção na artéria coronária, todos os pacientes foram examinados com IVUS de três vasos coronarianos para avaliar os parâmetros geométricos coronarianos. O estudo foi aprovado pelo comitê institucional de revisão, tendo cada paciente assinado o termo de consentimento livre e informado.

Procedimento de IVUS e Segmentação da Imagem

Nitroglicerina (100-200 µg) foi injetada dentro da artéria coronária antes da aquisição de imagem. Realizou-se IVUS do tronco da coronária esquerda e das porções proximais (40 - 80 mm) das três artérias coronárias usando-se um cateter eletrônico não rotacional de 20MHz (cateter Eagle Eye Gold e Vision Gold System console, Volcano Corporation, Rancho Cordova-CA, EUA) durante recuo automático a 0,5 mm/s (dispositivo de recuo R100, Volcano Corporation, Rancho Cordova-CA, EUA).

Dois experientes analistas, com cegamento para os dados clínicos, realizaram todas as análises pós-procedimento usando programa dedicado (pcVH 2.2, Volcano Corporation, Rancho Cordova-CA, EUA). Os contornos luminais e da lâmina elástica externa foram delineados de maneira semiautomática em cada *frame* de IVUS adquirido para obter os seguintes parâmetros de IVUS em escala de cinza: área luminal; área da membrana elástica externa (MEE área); área da placa + média (MEE área menos a área luminal); e carga da placa (área da placa + média dividida pela MEE área, multiplicada por 100). Além da informação geométrica do vaso, a análise de radiofrequência do sinal de ultrassom intravascular refletido, chamado IVUS com histologia virtual (VH-IVUS), foi usada para caracterizar a composição da placa em quatro componentes: fibrótico, fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio denso. A área absoluta e a contribuição percentual de cada componente foram computadas para todos os *frames*.

Para verificar a precisão dos dados, realizaram-se análises de reprodutibilidade interobservador em 1.000 *frames* de artéria coronária selecionados aleatoriamente de dez pacientes. Os coeficientes de correlação de Pearson para MEE área, área luminal e área da placa + média foram 0,98, 0,95 e 0,93, respectivamente.

Cálculo do Novo Índice de Remodelamento Vascular Fracionado

O índice de remodelamento vascular fracionado (FVRI) foi concebido para quantificar a mudança total nas dimensões da parede arterial relacionadas com a carga da placa aterosclerótica, sendo calculado como se segue:

$$FVRI = \frac{MEE \text{ área}_{REAL}}{MEE \text{ área}_{PREDITA} + \text{área de placa}}$$

Onde,

MEE área_{REAL} é a área real da MEE medida no corte transversal;

MEE área_{PREDITA} é a dimensão hipotética do vaso antes da formação da placa aterosclerótica (estimada de acordo com a metodologia descrita abaixo); e

área da placa é a medida real da área da placa + média.

Para o cálculo da MEE área_{PREDITA}, levantamos a hipótese de que o lúmen original da artéria coronária está mantido nas fases iniciais do processo aterosclerótico. Logo, todas as seções transversais com uma carga de placa no IVUS < 20% foram consideradas como apresentando dimensões normais

de lúmen. Como as áreas da MEE e luminal são coincidentes no IVUS na ausência de placa, a estimativa da MEE área_{PREDITA} foi baseada no tamanho do lúmen nas seções transversais sem placa ou com placa insignificante (i.e., carga de placa < 20%)¹². Tais seções transversais foram analisadas para derivar o modelo preditivo para a área luminal normal (i.e., MEE área_{ORIGINAL}) usando os seguintes parâmetros constitucionais e anatómicos arbitrariamente escolhidos: área da superfície corporal, dominância da artéria coronária, território da artéria coronária e distância em milímetros do óstio coronário. Construiu-se um modelo multivariado linear final usando a técnica *bootstrap* com 5.000 amostras replicadas, com equação de predição final obtida dos coeficientes B de *bootstrap*¹³. A fim de manter a predição dentro dos limites clinicamente relevantes para artérias coronárias, e devido ao tamanho da amostra, restringiu-se a análise aos *frames* com áreas luminais entre 3,1 mm² e 19,6 mm² (i.e., diâmetro médio do vaso entre 2,0 mm e 5,0 mm).

Interpretação do FVRI

Um FVRI próximo à unidade, na presença de placa significativa, indica aumento vascular compensatório, resultando em completa acomodação ao crescimento da placa (Figura 1). O ponto de corte de um desvio padrão do FVRI ao nível da placa foi arbitrariamente escolhido para que a variação do FVRI (entre 0,83 e 1,17) sinalize o remodelamento “completo compensatório”. Ao contrário, um FVRI > 1,17 indica um aumento desproporcionalmente maior do vaso em comparação à carga da placa, denotando remodelamento “ectásico”. Por fim, um FVRI < 0,83 significa que o acúmulo

de placa não foi totalmente compensado, havendo contração absoluta do vaso (i.e., a MEE corrente é menor do que o tamanho hipotético do vaso) ou aumento insuficiente do vaso para contrabalançar o crescimento da placa.

Análise do Remodelamento Por Seção Transversal & Por Lesão

Calculou-se o FVRI ao nível do *frame* da seção transversal, junto com a classificação do padrão de remodelamento conforme um algoritmo baseado no FVRI.

Na análise por lesão, a lesão da artéria coronária foi definida como uma sequência de três *frames* consecutivos com uma carga de placa > 40%¹⁴. Dentro de cada lesão, escolheu-se o *frame* com a menor área luminal como representativo do corte transversal para a avaliação do padrão de remodelamento da lesão, que foi classificado de acordo com dois métodos: algoritmo baseado no FVRI e o índice de remodelamento clássico, calculado como a razão entre as áreas de MEE na placa e na sua referência. No caso clássico, a área de MEE na placa foi medida na seção transversal com menor área luminal, e a área de MEE da sua referência foi obtida a partir da média das áreas de MEE das referências proximal e distal.

As referências proximal e distal foram especificadas como os *frames* com carga de placa ≤ 40% adjacentes às bordas da respectiva placa. Apenas as lesões cujas referências distal e proximal estivessem disponíveis foram consideradas para análise.

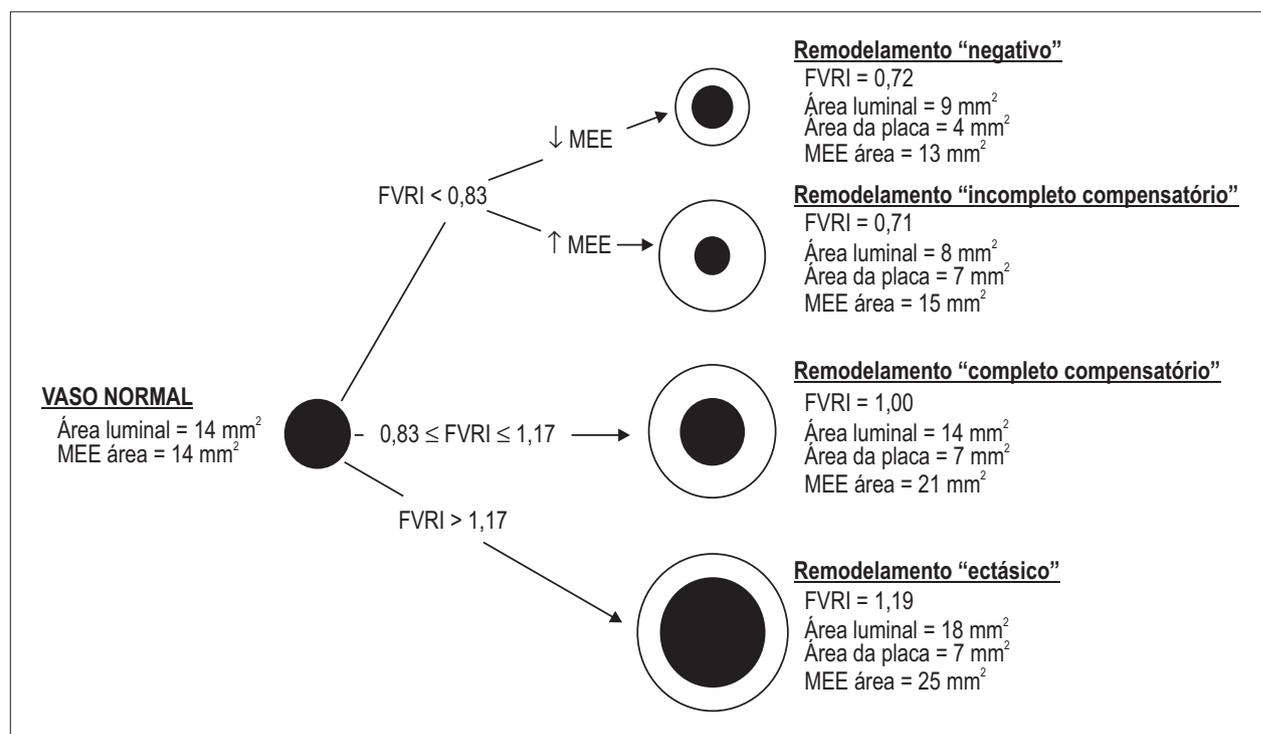


Figura 1 – Possíveis desfechos de remodelamento de uma artéria coronária normal após a ocorrência de placa aterosclerótica. A figura mostra os padrões de remodelamento classificados de acordo com o algoritmo baseado no índice de remodelamento vascular fracionado (FVRI). Os valores numéricos são puramente ilustrativos. MEE: Membrana elástica externa.

Como recentemente proposto¹⁴, as placas foram classificadas com base no índice de remodelamento clássico em "remodelamento negativo" (índice clássico < 0,88), "remodelamento intermediário" (índice clássico 0,88 – 1,00) ou "remodelamento positivo" (índice clássico > 1,00).

Considerações Estatísticas

Trata-se de estudo exploratório para o qual não se realizou cálculo formal de tamanho amostral. Um total de 65 pacientes foi arbitrariamente estipulado para permitir, a título de ilustração, demonstrar uma correlação linear significativa com um coeficiente *r* de 0,4 entre duas variáveis contínuas, considerando um valor de alfa bicaudal de 0,05 e um valor de beta unicaudal de 0,1¹⁵. As variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão e mediana (intervalo interquartil), sendo comparadas com o teste ANOVA de uma via. Avaliou-se a associação univariada entre variáveis contínuas com o método de correlação de Pearson. As variáveis categóricas foram expressas por quantidade e proporções. Adotou-se o nível de significância estatística de *p* < 0,05, sendo todos os testes bicaudais. O modelo de regressão para estimar o tamanho normal do vaso e o cálculo dos parâmetros derivados são detalhados a seguir. As análises estatísticas foram realizadas usando-se o programa SPSS versão 21.0 (IBM Corporation).

Resultados

A Tabela 1 apresenta as características clínicas basais e os dados demográficos clássicos dos 67 pacientes que se apresentaram para cateterização cardíaca e angioplastia coronariana. Estudos de imagem foram realizados em uma média de 3,8 ± 1,0 artérias por paciente (número total de 255 artérias coronárias), a saber: tronco da coronária esquerda, 25%; artéria descendente anterior esquerda, 26%; artéria circunflexa, 24%; artéria coronária direita, 22%; outras, 3%.

Analisaram-se 31.159 cortes transversais de IVUS ao longo de um comprimento total de 9.579,8 mm (142,9 ± 22,3 mm por paciente). As medidas para todos os *frames* foram: área luminal, 8,2 ± 4,0 mm²; MEE área, 14,2 ± 5,7 mm²; área da placa, 6,0 ± 3,5 mm²; e porcentagem da carga da placa, 41,6 ± 16,5% da secção arterial. No total, 3.520 cortes transversais (11,3%) tinham nenhuma ou apenas discretas placas ateroscleróticas (i.e. porcentagem da carga da placa < 20%), que foram computados para o cálculo da MEE área_{PREDITA}.

As características gerais do modelo de predição *bootstrapped* para estimar a MEE área_{PREDITA} (Tabela 2) demonstraram que todas as variáveis pré-selecionadas permaneceram significativas no modelo multivariado final. As áreas do vaso estimada e real nos cortes transversais com placas ausentes ou insignificantes (carga da placa < 20%) correlacionaram-se significativamente (*p* < 0,001; *R*² ajustado = 0,46) (Figura 2).

Remodelamento Vascular ao Nível da Seção Transversal

Para as seções transversais com placas estabelecidas (i.e. carga de placa ≥ 20%), o FVRI médio foi 0,86 ± 0,21 (mediana 0,84; intervalo interquartil 0,71 – 0,98). No geral, 43% dos

Tabela 1 – Características basais

Idade, anos	58,9 ± 9,2
Sexo masculino	44 (66%)
Peso, kg	72,0 ± 11,6
Altura, cm	161,6 ± 7,9
Índice de massa corporal, cm/kg ²	27,6 ± 4,0
Circunferência abdominal, cm	97,4 ± 11,1
Síndrome coronariana aguda	30 (45%)
Doença coronariana multivascular	46 (69%)
Diabetes mellitus	28 (42%)
Hipertensão	56 (84%)
Tabagismo atual	14 (21%)
Síndrome metabólica	30 (45%)
Colesterol total	165,0 ± 39,8
LDL colesterol	99,9 ± 35,4
HDL colesterol	36,5 ± 10,3
Triglicerídeos	143,2 ± 72,1

Valores expressos como porcentagens ou média ± desvio padrão.

frames apresentaram FVRI entre 0,83 e 1,17 (remodelamento "completo compensatório"). Para os demais cortes transversais, 8,6% apresentaram FVRI > 1,17 (remodelamento "ectásico") e, em 48,4%, o FVRI foi < 0,83. Desses, 38,7% (18,7% do total) exibiram redução na MEE área (remodelamento "negativo"), enquanto 61,3% (29,6% do total) apresentaram incremento insuficiente na MEE área (remodelamento "incompleto compensatório") (Figura 3).

O nível de FVRI foi influenciado pelo grau da carga aterosclerótica. O FVRI relacionou-se negativamente com o aumento da carga de placa (Figura 4). Os cortes transversais com carga da placa < 20% apresentaram média de FVRI de 0,99, que progressivamente declinou para 0,71 nos *frames* com carga de placa > 60%.

Remodelamento Vascular ao Nível da Lesão

Este estudo incluiu 618 lesões para análise (comprimento médio 7,7 ± 11,2 mm). Na lesão, as médias foram: área luminal, 6,0 ± 3,1 mm²; MEE área, 13,4 ± 5,4 mm²; e percentual de carga da placa, 55,0 ± 11,3%. Para os segmentos de referência, as médias foram: área luminal, 8,9 ± 3,5 mm²; MEE área, 14,0 ± 5,4 mm²; e percentual de carga da placa, 36,2 ± 3,2%.

No geral, o FVRI na lesão foi 0,77 ± 0,17 (mediana 0,77; intervalo interquartil 0,64 – 0,88). Quando classificadas de acordo com o algoritmo baseado no FVRI, as lesões apresentaram: remodelamento "completo compensatório", 35,1%; remodelamento "ectásico", 1,3%; remodelamento negativo, 22,3%; e remodelamento "incompleto compensatório", 41,3% (Figura 3).

O índice de remodelamento clássico para as lesões foi 0,96 ± 0,16 (mediana 0,99; intervalo interquartil

Tabela 2 – Modelo de predição final* para estimar a área original da membrana elástica externa (MEE área_{PREDITA})

Variável	coeficiente B (intervalo de confiança 95%)	Valor de p
Constante	12,20 (11,07 – 13,33)	< 0,001
Padrão de dominância	-1,14 (-1,46 – -0,82)	< 0,001
Artéria coronária	-1,73 (-1,80 – -1,66)	< 0,001
Distância do óstio coronário (mm) †	-1,28 (-1,39 – -1,18)	< 0,001
Área de superfície corporal (m ²)	2,60 (1,99 – 3,20)	< 0,001

* R² ajustado = 0,46; † transformação logarítmica.

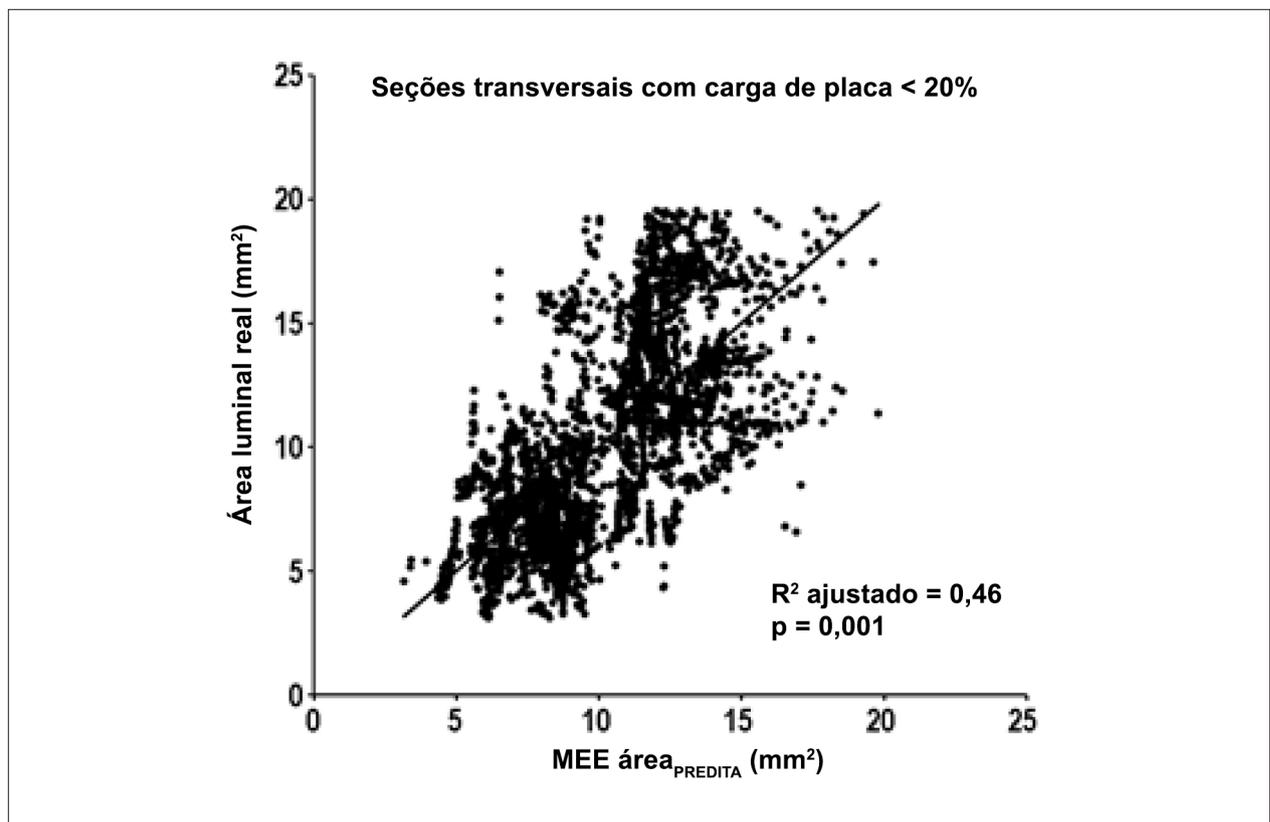


Figura 2 – Diagrama de dispersão entre a área da membrana elástica externa estimada normal (MEE área_{PREDITA}) e a real área luminal em cortes transversais com placa ausente ou insignificante (carga da placa < 20%).

0,90 – 1,04). As categorias de remodelamento de acordo com o índice clássico foram: remodelamento negativo, 22%; remodelamento intermediário, 34,6%; e remodelamento positivo, 43,4%.

O algoritmo baseado no FVRI e o índice de remodelamento clássico apresentaram baixa concordância para a classificação de remodelamento das lesões, com concordância geral de apenas 38,1%: negativo/negativo em 8,3%; “completo compensatório”/positivo em 17%; e “incompleto compensatório”/intermediário em 12,8% (Tabela 3). No entanto, houve uma significativa tendência de FVRI crescentes nas categorias de remodelamento desde negativo até positivo conforme os grupos do índice clássico (Tabela 3).

Impacto do Remodelamento Vascular na Composição da Placa

As duas classificações de remodelamento ao nível da placa (FVRI ou índice de remodelamento clássico) foram ainda analisadas quanto às suas habilidades diagnósticas para identificar a composição dos tecidos da placa. A classificação baseada no FVRI pareceu melhor discriminar a composição da placa: as classes de remodelamento com base no FVRI diferiram significativamente quanto aos perfis de composição da placa, para todos os tipos de tecidos (fibrótico, fibrolipídico, necrolipídico e calcificado) (Figura 5). Ao contrário, os tipos de remodelamento segundo o índice de remodelamento clássico diferiram significativamente em relação aos seus componentes fibrótico e necrolipídico (Figura 5).

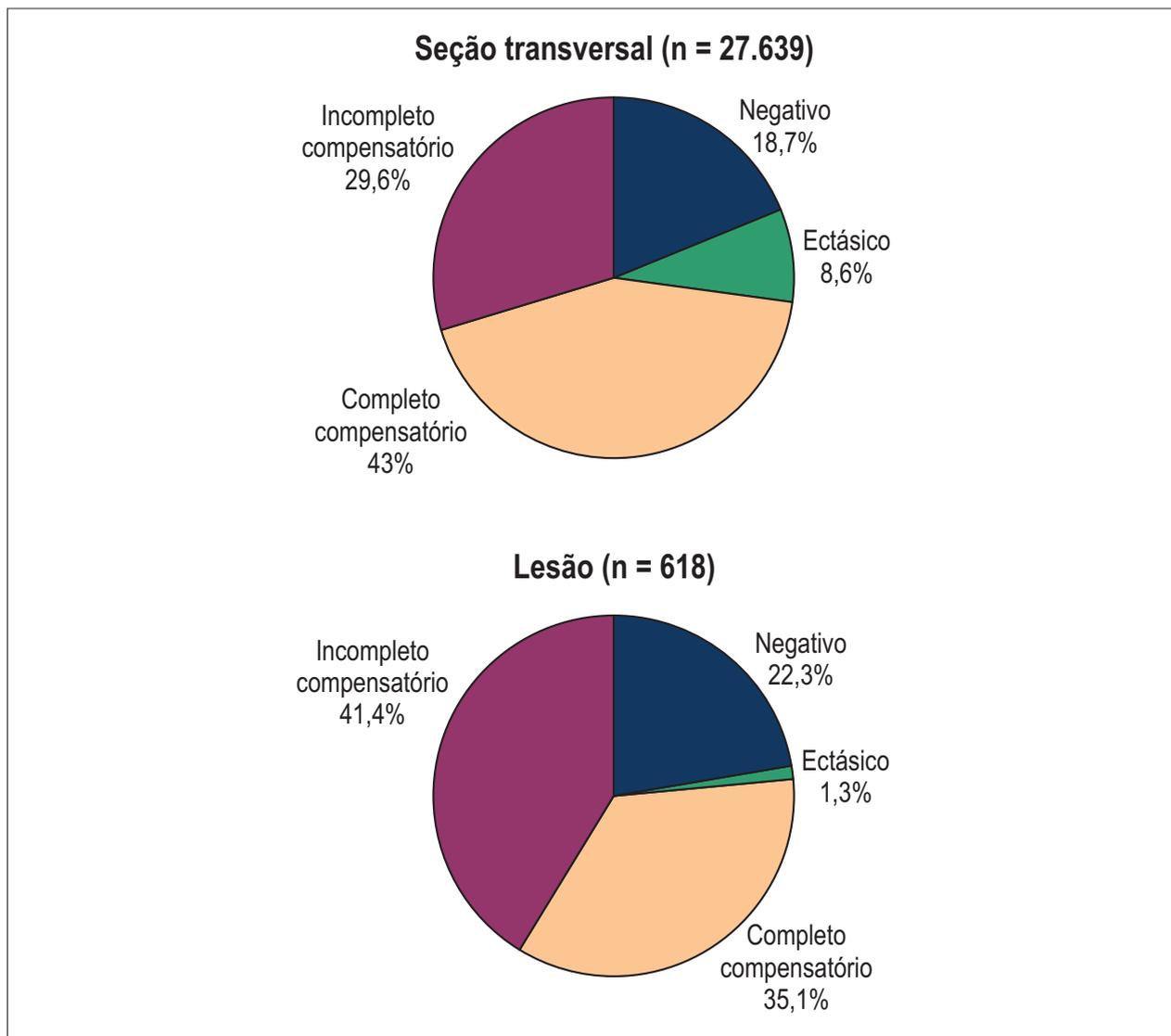


Figura 3 – Tipos de remodelamento vascular classificado usando o algoritmo baseado no índice de remodelamento vascular fracionado por corte transversal (frames com carga de placa $\geq 20\%$) e por lesão.

Discussão

As técnicas quantitativas clássicas para avaliar o remodelamento da artéria coronária comparam o tamanho do vaso com segmentos adjacentes "normais", mas fazem isso sem um padrão para o local predito ou precisão em "normalidade". Descrevemos um novo método de avaliação do remodelamento da artéria coronária que substitui os vasos de referência arbitrários com uma abordagem quantitativa derivada da estimativa do tamanho do vaso original normal. O algoritmo analítico proposto, baseado no novo FVRI, compara o vaso real com o seu estado inferido nativo, permitindo a medida e a classificação do padrão de remodelamento em qualquer ponto da árvore coronariana, fornecendo uma avaliação numérica da expansão ou encurtamento arterial relacionado à aterosclerose coronariana. O método proposto permite

uma análise do padrão de remodelamento a cada *frame*, assim como por lesão. Até onde se sabe, esta é a primeira descrição de abordagem para avaliar o remodelamento a nível transversal individual.

O FVRI acrescenta precisão e um componente fisiológico à classificação de remodelamento, distinguindo respostas vasculares onde a placa se associa com encurtamento absoluto do vaso daquelas onde o crescimento da placa leva a diferentes graus de acomodação vascular. Na nossa população estudada, a completa adaptação do vaso ao acúmulo de placa ocorreu em cerca de metade dos casos, tanto em nível de corte transversal quanto de placa. Além disso, a adaptação parcial do vaso à aterosclerose ou o remodelamento vascular negativo (i.e. encurtamento do vaso) foi detectado com frequência, embora ectasia vascular tenha sido pouco comum.

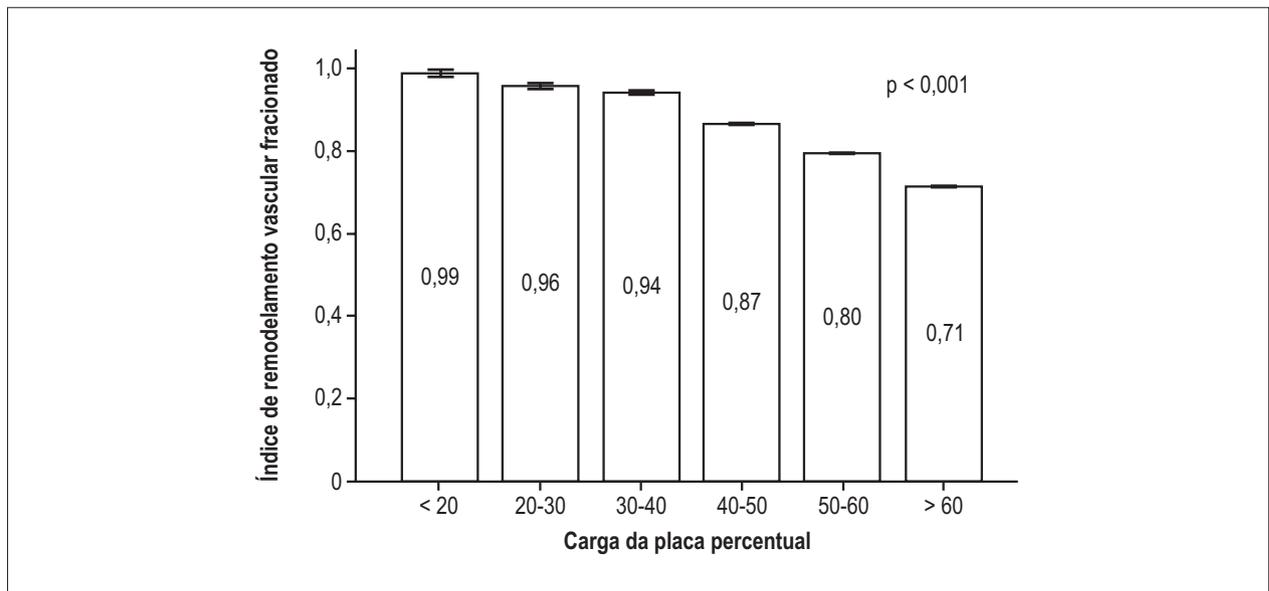


Figura 4 – índice de remodelamento vascular fracionado médio em relação à carga da placa percentual (as barras de erro são um erro padrão da média).

Tabela 3 – Classificação comparativa dos padrões de remodelamento de lesão de acordo com algoritmo baseado no índice de remodelamento vascular fracionado (FVRI) ou índice de remodelamento clássico (n = 618 lesões)

	Remodelamento clássico			Média do índice de remodelamento clássico*
	Negativo	Intermediário	Positivo	
FVRI médio*	0,70 ± 0,16	0,79 ± 0,18	0,80 ± 0,16	
Classificação de remodelamento baseada no FVRI				
Negativo	51 (8,3)	49 (7,9)	38 (6,1)	0,90 ± 0,16
Incompleto compensatório	57 (9,2)	79 (12,8)	119 (19,3)	0,97 ± 0,18
Completo compensatório	28 (4,5)	84 (13,6)	105 (17,0)	0,99 ± 0,11
Ectásico	0 (0,0)	2 (0,3)	6 (1,0)	1,09 ± 0,15

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagens relativas ao total de lesões; *p < 0,001 para todos.

Como em estudos prévios^{12,16}, os nossos achados indicam que o aumento do vaso em adaptação ao crescimento da placa é progressivamente perdido à medida que a carga da placa aumenta, começando logo que a carga da placa se aproxima de ~20%, mas com uma falha mais marcada na acomodação para maiores cargas de placas. Resultados similares foram vistos em um recente subestudo transversal do ensaio PROSPECT, onde o remodelamento compensatório também decresceu com o aumento das cargas de placa¹². Tais resultados desafiam o conceito comum de que as dimensões luminais são mantidas intactas até que se atinja uma carga de placa de 40%-50%⁹.

Várias diferentes abordagens foram propostas para medir o remodelamento da artéria coronária ao nível da lesão^{10,14}. Comumente, o remodelamento vascular é avaliado comparando-se o tamanho do vaso no segmento alvo com as dimensões das referências adjacentes "normais"⁷. Em estudos sequenciais, as atuais diretrizes

propõem a simples mudança no tamanho do vaso como forma de se avaliar o remodelamento¹⁷. Outros estudos sequenciais sugeriram a classificação do remodelamento com base na razão entre a variação no tamanho do vaso e a variação da placa¹⁸. Esse método, entretanto, não pode fornecer informação quantitativa quanto à magnitude da resposta de remodelamento e não se aplica aos segmentos com mudança mínima ou nenhuma na placa (devido à divisão por um denominador nulo ou muito baixo). O uso do FVRI reduz algumas das limitações dos métodos prévios e pode ser uma alternativa viável para quantificar o remodelamento em estudos transversais e sequenciais.

Um estudo recente, usando pontos de corte alternativos para o índice de remodelamento clássico, mostrou que remodelamentos "positivo" e "negativo" estavam associados a desfechos similares, e ambos foram piores do que o "remodelamento intermediário"¹⁴. Pode-se levantar a hipótese de que os desfechos igualmente piores para os

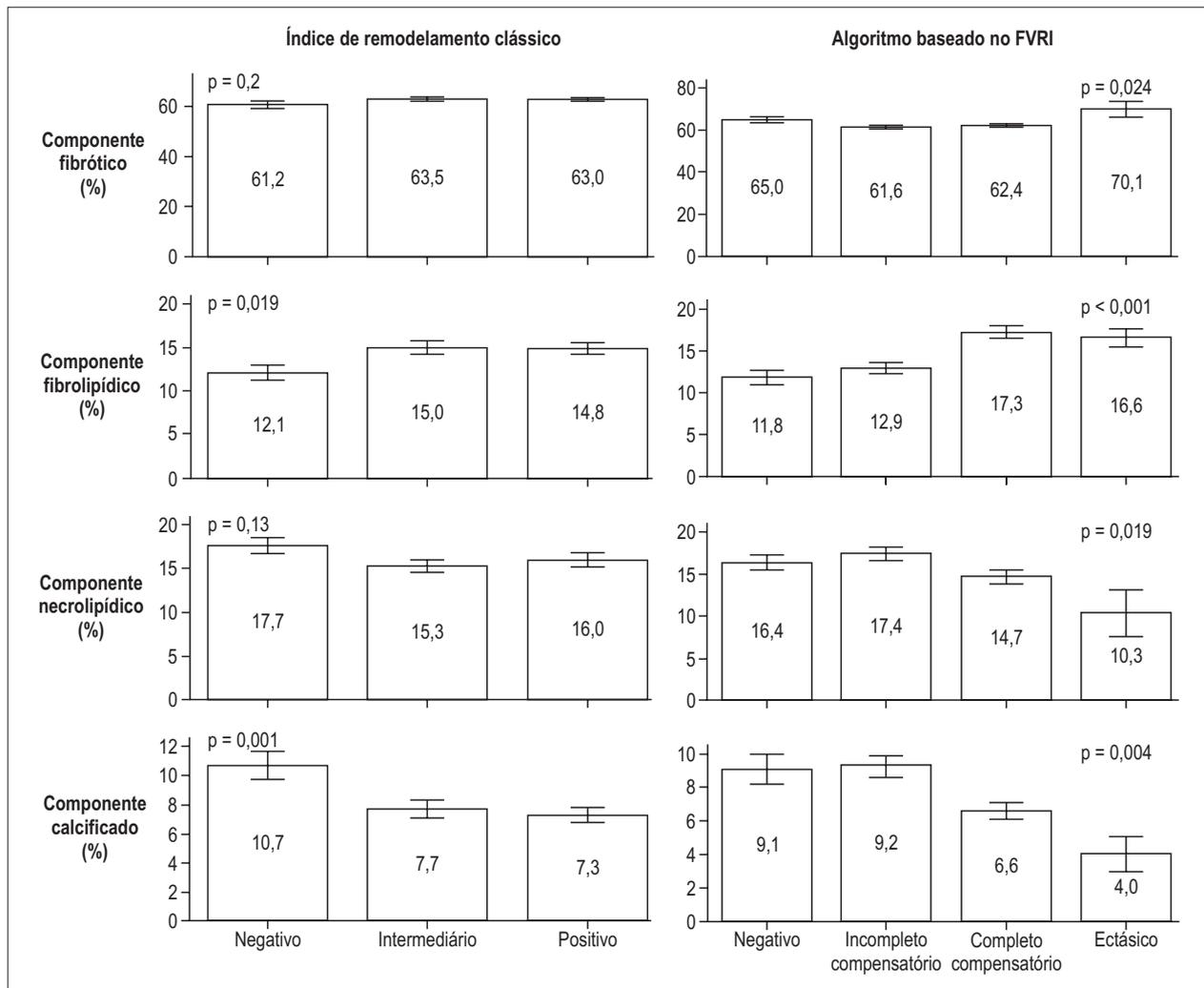


Figura 5 – Composição da placa nos tipos de remodelamento vascular classificado de acordo com o índice de remodelamento vascular fracionado (FVRI) ou o índice de remodelamento clássico ($n = 618$ placas).

dois tipos opostos de remodelamento, até certo ponto, podem ter estado relacionados a limitações na medida e na categorização do padrão de remodelamento. Na verdade, a classificação clássica de remodelamento em positivo, negativo ou intermediário é um descritor adequado em apenas ~40% dos casos, quando comparada ao algoritmo baseado em FVRI. Os autores do estudo anterior consideraram que o impacto do remodelamento nos desfechos poderia ser explicado por diferenças na composição da placa¹⁴. Na mesma linha, na nossa série, placas com remodelamento clássico positivo apresentaram mais tecido fibrolipídico, enquanto aquelas com remodelamento clássico negativo associaram-se com aumento no componente calcificado. Entretanto, não houve diferenças significativas entre as categorias clássicas de remodelamento em termos de seus componentes fibrótico e necrótico. Ao contrário, a avaliação baseada no FVRI pareceu mais discriminativa para a composição da placa subjacente do que a abordagem clássica, com tipos de remodelamento significativamente associados a variados perfis para todos os componentes da placa em

IVUS-VH. De um modo geral, o FVRI parece estratificar o remodelamento da artéria coronária em quatro, em lugar de três, padrões fisiológicos significativos com composições de placa bem diferentes. Se tais achados serão traduzidos na adição de valor clínico pela avaliação com FVRI permanece em aberto para futuras investigações.

Nossas análises sugerem que a estimativa dos tamanhos originais normais do lúmen e do vaso em qualquer ponto da árvore coronariana – uma etapa crucial no cálculo do FVRI – é possível e de fácil obtenção. No entanto, devido ao tamanho relativamente pequeno da amostra deste estudo e às limitações estatísticas intrínsecas a qualquer modelo de predição com múltiplos parâmetros interdependentes, futuros estudos são necessários para refinar e validar a estimativa de dimensões normais de vaso. É importante notar, entretanto, que nosso estudo não teve por objetivo a validação do método proposto, mas principalmente descrever o conceito teórico do algoritmo baseado em FVRI para avaliação do remodelamento e fornecer resultados iniciais exploratórios do novo escore.

Conclusão

O FVRI permite avaliação quantitativa do remodelamento da artéria coronária, independentemente das referências vizinhas, e oferece uma abordagem promissora para avaliar a resposta do vaso ao crescimento ou à regressão da placa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Falcão BAA, Falcão JLAA, Morais GR, Edelman ER, Lemos PA; Obtenção de dados: Falcão BAA, Falcão JLAA, Morais GR, Silva RC, Soares PR, Mariani Jr J, Lemos PA; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Falcão BAA, Falcão JLAA, Morais GR, Silva RC, Lopes AC, Soares PR, Mariani Jr J, Kalil-Filho R, Edelman ER, Lemos PA; Análise estatística: Falcão BAA, Falcão JLAA, Morais

GR, Silva RC, Lopes AC, Edelman ER, Lemos PA; Obtenção de financiamento: Falcão BAA, Falcão JLAA, Lemos PA; Redação do manuscrito: Falcão BAA, Lopes AC, Edelman ER, Lemos PA.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Breno de Alencar Araripe Falcão pelo Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. 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.
2. Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1571-6.
3. Berry C, Noble S, Ibrahim R, Gregoire J, Levesque S, L'Allier PL, et al. Remodeling is a more important determinant of lumen size than atheroma burden in left main coronary artery disease. *Am Heart J*. 2010;160(1):188-194.
4. Puri R, Wolski K, Uno K, Kataoka Y, King KL, Crowe TD, et al. Left main coronary atherosclerosis progression, constrictive remodeling, and clinical events. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:29-35.
5. Kang SJ, Kim WJ, Yun SC, Park DW, Lee SW, Kim YH, et al. Vascular remodeling at both branch ostia in bifurcation disease assessed by intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(7):1150-5.
6. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997;95(7):1791-8.
7. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101(6):598-603.
8. 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.
9. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):297-306.
10. Hibi K, Ward MR, Honda Y, Suzuki T, Jeremias A, Okura H, et al. Impact of different definitions on the interpretation of coronary remodeling determined by intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65(2):233-9.
11. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Bose D, Eggebrecht H, Neumann T, et al. Remodeling index compared to actual vascular remodeling in atherosclerotic left main coronary arteries as assessed with long-term (> or = 12 months) serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1363-8.
12. Inaba S, Mintz GS, Shimizu T, Weisz G, Mehran R, Marso SP, et al. Compensatory enlargement of the left main coronary artery: insights from the PROSPECT study. *Coron Artery Dis*. 2014;25(2):98-103.
13. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361-87.
14. Inaba S, Mintz GS, Farhat NZ, Fajadet J, Dudek D, Marzocchi A, et al. Impact of positive and negative lesion site remodeling on clinical outcomes: insights from PROSPECT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):70-8.
15. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med*. 1998;17(14):1623-34.
16. von Birgelen C, Airiian SG, Mintz GS, van der Giessen WJ, Foley DP, Roelandt JR, et al. Variations of remodeling in response to left main atherosclerosis assessed with intravascular ultrasound in vivo. *Am J Cardiol*. 1997;80(11):1408-13.
17. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention*. 2011;6(9):1123-30, 9.
18. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nicholls SJ, Crowe T, Kapadia S, et al. Static and serial assessments of coronary arterial remodeling are discordant: an intravascular ultrasound analysis from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am Heart J*. 2006;152(3):544-50.