

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Regressão da placa aterosclerótica coronariana

Revisão do Estado da Arte do JACC

Luke P. Dawson, MBBS, MPH,^{a,b,c,d} Mark Lum, MBBS,^b Nitesh Nerleker, MBBS, PHD,^{b,e,f}
Stephen J. Nicholls, MBBS, PHD,^{b,e} Jamie Layland, MBChB, PHD^{a,b}



RESUMO

Nas últimas 3 décadas, houve grandes melhorias nos tratamentos destinados a reduzir os eventos cardiovasculares (CVs). Conforme esses tratamentos foram sendo desenvolvidos, houve melhorias paralelas nas modalidades de imagem coronariana, as quais podem avaliar os volumes e a composição de placa usando técnicas invasivas e não invasivas. A progressão da placa pode ser percebida como precedente aos eventos CVs, de modo que vários estudos avaliaram longitudinalmente as mudanças nas características da placa em resposta a vários tratamentos, com o objetivo de demonstrar a regressão da placa e as melhorias nas características de alto risco, com a justificativa de que isso reduzirá os eventos CVs. No passado, as decisões em relação aos tratamentos da aterosclerose eram medidas por pontuações de risco baseadas na população para iniciar a prevenção primária e por níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade para titulação na prevenção secundária. Se surgirem dados de desfechos que vinculem a regressão da placa a eventos CVs reduzidos, talvez seja possível obter imagens diretas da resposta ao tratamento da placa para orientar as decisões de manejo. (J Am Coll Cardiol 2022;79:66-82) © 2022 pela American College of Cardiology Foundation.

Os eventos cardiovasculares (CVs) relacionados à placa aterosclerótica são a principal causa de mortalidade e morbidade no mundo¹. Nas últimas décadas, houve grandes avanços em ambas as modalidades de imagem, as quais podem ser usadas para avaliar a placa coronariana e os tratamentos disponíveis para retardar a progressão e induzir a regressão da placa. O principal objetivo do desenvolvimento de novos tratamentos tem sido demonstrar melhorias nos eventos CVs em grandes ensaios clínicos baseados em desfechos. Muitos ensaios clínicos também avaliaram os mecanismos de melhores desfechos por meio de alterações de imagem nos volumes e na composição da placa coronariana em resposta ao tratamento, com as estatinas sendo as mais bem estudadas. Esta revisão

concentra-se nas novas estratégias de tratamento que podem induzir a regressão da placa aterosclerótica e nas modalidades de imagem que podem avaliar as alterações nos volumes e na composição da placa. Além disso, sugerimos que, conforme a imagem coronariana melhora, pode tornar-se viável e altamente benéfico usar uma avaliação direta da placa aterosclerótica para informar com mais precisão as decisões sobre o início e a titulação dos tratamentos.

MECANISMOS DE FORMAÇÃO DE PLACA E HISTÓRIA NATURAL

INÍCIO E PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE. A formação da placa aterosclerótica começa com a disfunção



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Cardiologia, Peninsula Health, Victoria, Austrália; ^bMonash University, Melbourne, Victoria, Austrália; ^cDepartamento de Cardiologia, The Royal Melbourne Hospital, Victoria, Austrália; ^dDepartamento de Cardiologia, The Alfred Hospital, Victoria, Austrália; ^eDepartamento de Cardiologia, Monash Health, Clayton, Victoria, Austrália; ^fThe Baker Institute, Melbourne, Victoria, Austrália.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 14 de julho de 2021; manuscrito revisado recebido em 3 de setembro de 2021, aceito em 5 de outubro de 2021.

DESTAQUES

- A progressão da placa precede os eventos cardiovasculares.
- As melhorias nas modalidades de imagem coronariana permitem a avaliação direta da modificação da placa.
- Se surgirem dados de desfechos vinculando a regressão da placa com a redução de eventos CVs, o monitoramento da resposta ao tratamento da placa coronariana poderá trocar marcadores substitutos, como escores de risco e níveis de lipoproteínas.

endotelial que resulta da exposição sustentada a uma série de fatores patogênicos, como diabetes, hipertensão, tabagismo e estresse. O endotélio lesado torna-se cada vez mais permeável, permitindo o movimento de lipoproteínas como o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C, do inglês *low-density lipoprotein-cholesterol*) dentro da íntima, o recrutamento de células inflamatórias que ingerem o LDL-C para formar células espumosas^{2,3} e a proliferação de células do músculo liso vascular, o que leva à formação da capa fibrosa, resultando em uma placa aterosclerótica estabelecida.

Geralmente, a história natural da aterosclerose é a progressão, que pode ser complicada por diversos eventos adversos, como ruptura ou erosão da placa. Entre os estágios de progressão da placa, estão doença assintomática (espessamento da íntima, xantoma da íntima e fibroateroma de capa espessa); lesões instáveis que podem resultar em infarto do miocárdio (ateroma de capa fibrosa fina e nódulos calcificados); e, posteriormente, estenose estável (placa fibrocalcificada) (Figura 1)^{4,5}. A aterosclerose subclínica é um processo que começa anos antes de eventos ou sintomas clínicos. Antigamente, havia uma grande crença de que as síndromes coronarianas agudas (SCA) eram causadas pela ruptura de placas de pequeno volume que produziam estenoses angiograficamente leves. Contudo, dados recentes sugerem que a placa aumenta rapidamente dentro de alguns meses do evento agudo, e a progressão é um passo necessário antes da ruptura da placa⁶. O fenômeno Glagov é relevante para esses achados. Nele, as artérias coronárias normalmente aumentam paralelamente ao tamanho da placa (remodelagem positiva) até que a área da placa em relação à área da lâmina elástica interna aumente acima de 40%, após o qual, muitas vezes, o lúmen começa a ser invadido, produzindo uma estenose evidente⁷. Isso destaca a utilidade das modalidades de imagem que avaliam diretamente a carga da placa em comparação à angiografia convencional. Vários estudos de imagem de lesões não culpadas em pacientes com SCA mostraram que aproximadamente 10 a 20% dessas lesões progridem de 8 a

12 meses após a apresentação inicial^{8,9}. Estão mais propensas a progressão as lesões com grande carga de placa ou com características de alto risco, como fibroateroma de capa fina, baixa atenuação e remodelagem positiva do vaso (Figura 2)⁸⁻¹¹. Entre os pacientes com progressão da placa, as taxas de eventos coronarianos adicionais são significativamente mais altas, próximas de 15 a 20% em 12 meses em comparação a <1% entre pacientes sem progressão^{12,13}. Em conjunto, esses dados sugerem que a identificação e prevenção da progressão da placa e do desenvolvimento de placa de alto risco no início da doença podem reduzir o risco de eventos CVs.

REGRESSÃO DA PLACA. A regressão da placa pode ocorrer como resultado de uma redução no seu conteúdo lipídico, conteúdo de macrófagos e estado inflamatório¹⁴. Tradicionalmente, a regressão da placa tem sido definida como aumentos no diâmetro luminal medidos por angiografia coronariana como uma medida substituta para reduzir o tamanho da placa⁶. Porém, com o advento de técnicas de imagem de placa mais avançadas, é possível medir com mais clareza tanto o volume quanto a composição da placa. As reduções em medições seriadas do volume total de ateroma (VTA) parecem ser uma definição lógica para a regressão da placa, refletindo a definição angiográfica inicial, mas a composição da placa é outro determinante do risco de ruptura e merece ser levada em consideração. O volume do núcleo necrótico, a espessura da capa fibrosa e a remodelagem positiva predizem o risco de eventos CVs. Dessa forma, as reduções desses parâmetros ainda podem refletir uma redução clinicamente relevante no risco de eventos CVs e também podem ser consideradas uma regressão da placa^{6,15}. Além disso, a doença de carga total de placa extensa, mas não obstrutiva, aumentou o risco de eventos CVs de modo semelhante aos pacientes com doença obstrutiva, mas menos extensa¹⁶. Nesse cenário, a regressão da placa pode ser definida como alterações na sua morfologia que reduzem o risco subsequente de eventos CVs. Isso pode ser obtido por meio de uma redução do volume da placa ou das características de alto risco e por meio de uma mudança de placa não calcificada instável para placa calcificada estável. Portanto, o objetivo da regressão da placa como estratégia de prevenção abrange tanto a redução do volume total da placa quanto a modificação dos seus componentes para diminuir o risco de ruptura. É importante ressaltar que nem toda placa é modificável (por exemplo, raramente a placa calcificada é); por isso, é importante abordar as mudanças no início da vida do paciente.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- ATC** = angiotomografia coronariana
- CV** = cardiovascular
- CETP** = proteína de transferência de éster de colesterol
- ECAMs** = eventos cardiovasculares adversos maiores
- ECR** = ensaio clínico randomizado
- EPA** = ácido eicosapentaenoico
- HDL** = lipoproteína de alta densidade
- LDL-C** = colesterol de lipoproteína de baixa densidade
- NIRS** = espectroscopia de infravermelho próximo
- OCT** = tomografia de coerência óptica
- PCSK9** = pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
- RMC** = ressonância magnética cardíaca
- SCA** = síndrome coronariana aguda
- TEP** = tomografia por emissão de pósitrons
- TMI** = terapia médica ideal
- USIV** = ultrassom intravascular
- USIV-HV** = ultrassom intravascular de histologia virtual
- USIV-RI** = ultrassom intravascular de retrodifusão integrada
- VTA** = volume total de ateroma

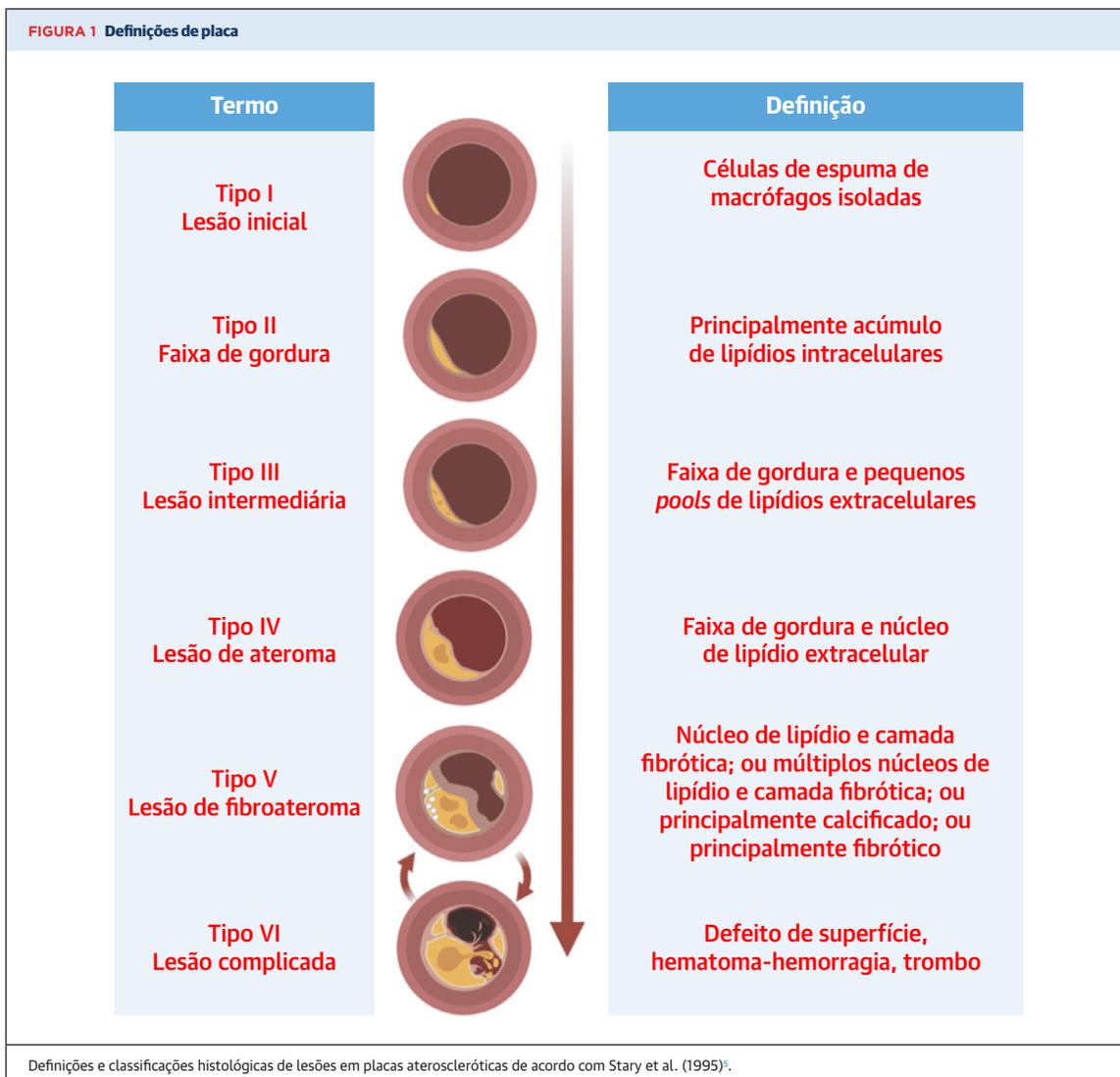


IMAGEM DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

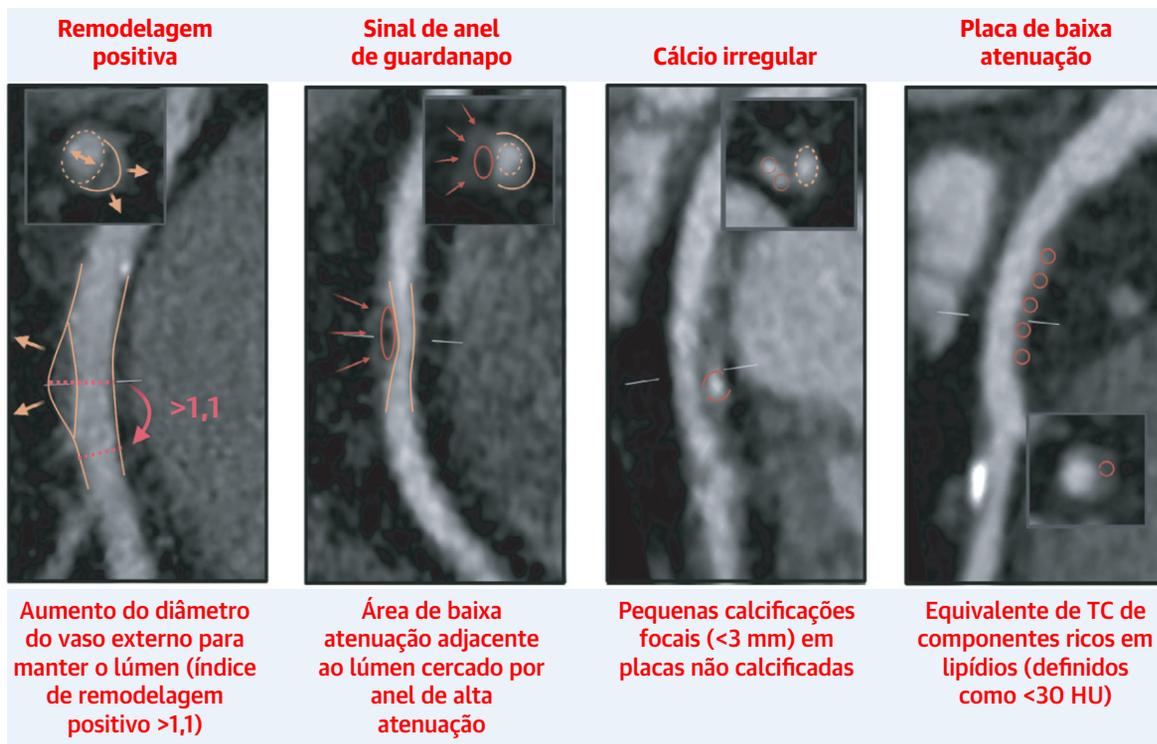
A tecnologia atual proporciona uma ampla variedade de modalidades de imagem que podem permitir um estudo abrangente da placa aterosclerótica. Na modalidade ideal, seria fornecida a maior quantidade de informações (ou seja, volume e composição da placa) com o menor risco para o paciente. As modalidades de imagem da placa estão resumidas na [Tabela 1](#) e podem ser amplamente diferenciadas em duas categorias principais: 1) invasiva e 2) não invasiva.

IMAGEM DE PLACA INVASIVA. A angiografia coronariana invasiva tradicional fornece informações sobre o lúmen do vaso para identificar a placa que causa estenoses visualmente significativas que possam justificar a revascularização. Porém, como essa avaliação é limitada ao lúmen, ela fornece dados limitados

sobre a carga ou composição da placa. O ultrassom intravascular (USIV) tem sido a principal ferramenta usada na imagem invasiva da placa aterosclerótica nas últimas 3 décadas e, atualmente, é considerado o padrão-ouro para a quantificação da placa ([Figura 3](#))¹⁷. A composição da placa também pode ser avaliada com vários métodos de pós-processamento, incluindo USIV de histologia virtual (USIV-HV), USIV de retrodifusão integrada (USIV-RI) e iMAP, todos os quais usam dados de radiofrequência de retrodifusão. O USIV-HV tem sido o método mais comumente usado em ensaios de regressão de placa e pode diferenciar quatro tipos de tecidos: fibroso, fibrogorduroso, núcleo necrótico e cálcio denso¹⁸.

A tomografia de coerência óptica (OCT, do inglês *optical coherence tomography*) é uma modalidade de imagem invasiva adicional que usa luz em vez de

FIGURA 2 Características da placa de alto risco



Características da placa associadas ao aumento do risco de eventos cardíacos¹⁹. Remodelagem positiva: presença de um diâmetro do vaso externo que é 10% maior que a média do diâmetro do vaso adjacente normal (ou seja, um índice de remodelagem >1,1 mostrado pela proporção da **linha vermelha pontilhada** na região ampliada para a **linha vermelha pontilhada** no vaso normal); sinal de anel de guardanapo: área de baixa atenuação de TC (**contorno vermelho**) que confina o lúmen com um anel de alta atenuação no entorno (**setas vermelhas**); cálcio irregular: pequenas calcificações focais de <3 mm em qualquer direção (**traçados vermelhos**); placa de baixa atenuação: presença de uma área focal central dentro da placa que tem baixa atenuação de TC, geralmente definida como pelo menos 1 voxel com <30 HU (**traçados vermelhos**). TC: tomografia computadorizada; HU: unidades Hounsfield.

ultrassom e mede o atraso de tempo do eco do tecido interno. A OCT gera uma imagem com resolução consideravelmente mais alta do que o USIV (embora com menos delineamento do limite externo do vaso devido a uma penetração mais fraca)¹⁹. A resolução mais alta permite que a OCT visualize diretamente o fibroateroma de capa fina (diâmetro da capa <65 µm)⁴ para possibilitar a avaliação da estabilidade da placa em relação ao tratamento e avaliar o conteúdo lipídico, enquanto a avaliação quantitativa do volume da placa é menos confiável devido à menor penetração.

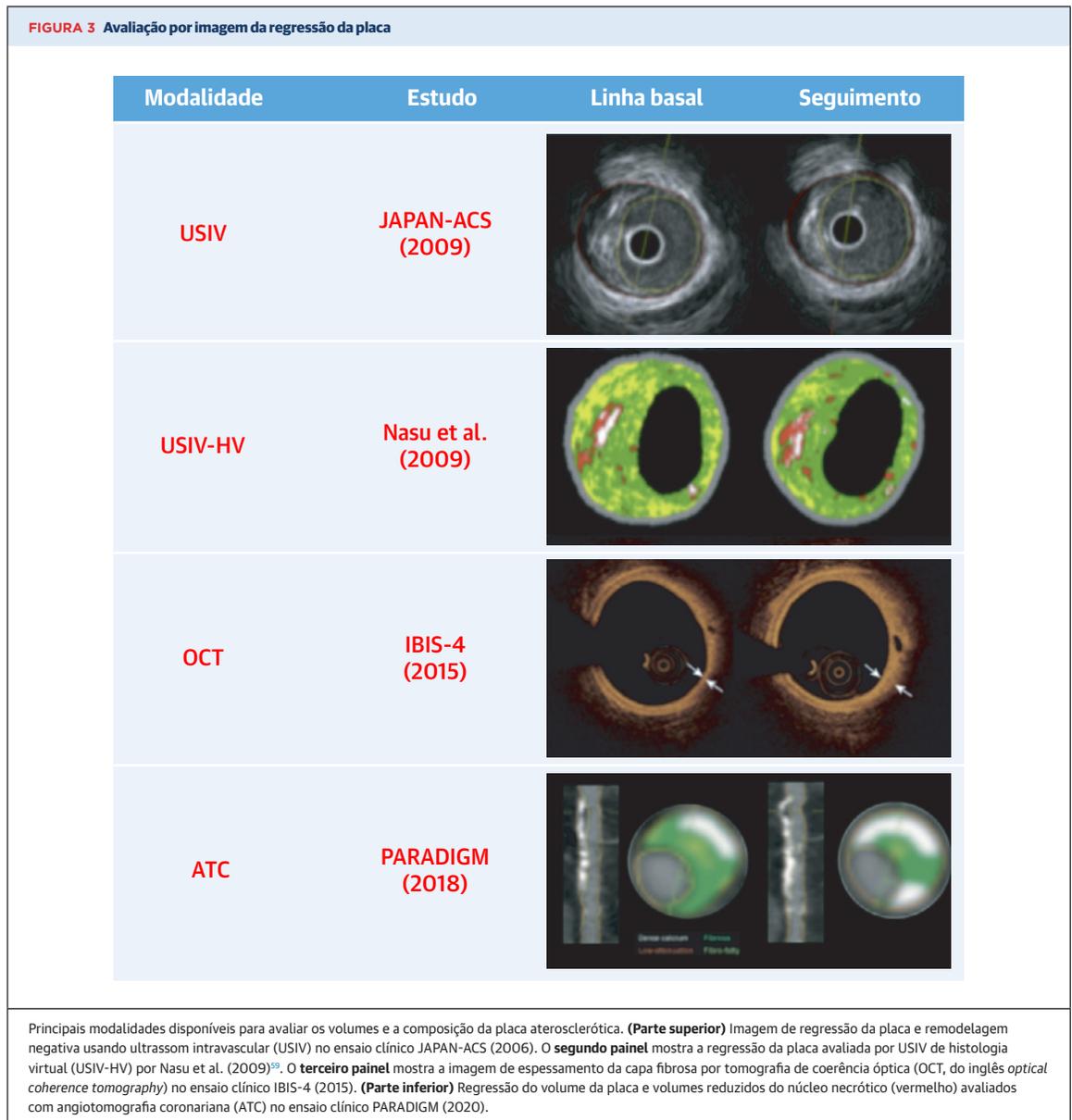
Entre as outras tecnologias de avaliação invasiva, estão a espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS, do inglês *near infrared spectroscopy*) intracoronariana, que é usada principalmente para fornecer uma medida semiquantitativa de lipídios da placa usando absorção de luz com espectro no infravermelho próximo (1.000 a 2.400 nm)^{4,20}, e técnicas de imagem mais novas, como a imagem por *speckle a laser* intracoronariano, espectroscopia Raman e espectroscopia de fluorescência²⁰.

IMAGEM DE PLACA NÃO INVASIVA. Novas estratégias de imagem surgiram nos últimos anos, as quais podem captar o grau de inflamação ao redor da placa aterosclerótica sem a necessidade de um procedimento invasivo, reduzindo os riscos de danos ao paciente. A angiotomografia coronariana (ATC) permite a quantificação da carga da placa com uma boa correlação com o USIV²¹. A morfologia da placa pode ser avaliada de

TABELA 1 Uma comparação geral das principais modalidades de imagem

Modalidade	USIV	OCT	ATC	TET/TC
	Invasiva		Não invasiva	
Tipo de imagem	Invasiva		Não invasiva	
Resolução	Axial: 100-150 µm Lateral: 200-300 µm	Axial: 15-20 µm Lateral: 20-40 µm	Espacial: 0,5-0,625 mm (eixo z), 0,5 mm (eixos x ao y)	
Penetração no tecido	4-8 mm	0,5-1,5 mm	-	-
Estenose luminal	Detectável	Detectável	Detectável	Detectável
Volume da placa	Detectável	Detectável	Detectável	Detectável
Composição da placa	Com pós-processamento	Detectável	Detectável	Detectável

ATC = angiotomografia coronariana; OCT = tomografia de coerência óptica (do inglês *optical coherence tomography*); TC = tomografia computadorizada; TET = tomografia por emissão de pósitrons; USIV = ultrassom intravascular.



modo confiável com a ATC para diferenciar placas não calcificadas, mistas e calcificadas⁴. Além disso, houve melhorias na avaliação confiável da composição da placa em componentes fibrosos ou gordurosos, a qual tem sido usada para demonstrar a associação entre o cálcio da artéria coronária e o risco de progressão da placa variar de acordo com seu subtipo²². A avaliação da árvore coronariana completa, incluindo presença, morfologia e extensão da placa, é uma das vantagens da ATC.

A maior parte dos outros métodos não invasivos continua em desenvolvimento, incluindo ressonância magnética cardíaca (RMC) e tomografia por emissão de pósitrons (TEP) usando sondas de imagem molecular que estão surgindo. A RMC pode demonstrar o lúmen

do vaso e caracterizar a parede do vaso, incluindo a remodelagem positiva, e vários estudos demonstraram haver uma maior espessura da parede coronariana entre indivíduos com fatores de risco coronariano⁴. No entanto, não há estudos sobre a regressão da placa coronariana, provavelmente devido aos altos requisitos técnicos para garantir a reprodutibilidade. A TEP é uma modalidade não invasiva que pode detectar inflamação e calcificação usando radioligantes emissores de pósitrons (por exemplo, ¹⁸F-fluorodesoxiglicose [¹⁸F-FDG] e ¹⁸F-fluoreto de sódio), que se acumulam em áreas de maior atividade metabólica, incluindo regiões de inflamação²³. No coração, o miocárdio capta ¹⁸F-FDG avidamente, limitando a avaliação da inflamação na circulação

coronariana usando esse radiotraçador, que é minúsculo em comparação. Contudo, novos radiotraçadores, como ¹⁸F-fluoreto de sódio, que liga microcalcificações vasculares, mostram-se promissores na identificação de lesões culpadas e placas vulneráveis, especialmente quando usados em conjunto com TC ou RMC^{24,25}. Outras sondas moleculares que podem caracterizar a placa e detectar inflamação estão surgindo, como Ga68- ou Cu64-DOTA-TATE, que se localiza na placa coronariana culpada; 11C-PK111295, que mostra aumento da captação nas placas carotídeas culpadas após um acidente vascular cerebral; e USPIO, que demonstra o aumento da captação na placa carotídea culpada^{26,27}. Além disso, foram usadas sondas moleculares à base de gadolínio específicas de elastina juntamente com a RMC para detectar remodelagem da matriz extracelular, que é um marcador de carga de placa e remodelagem vascular. Os dados humanos *in vivo* para essas modalidades continuam limitados²⁸.

ESTRATÉGIAS DE REGRESSÃO DA PLACA

Os tratamentos direcionados à regressão da placa podem ser divididos em duas categorias principais: 1) dieta e estilo de vida e 2) farmacológico (*Ilustração Central*). Os tratamentos farmacológicos foram, de longe, os mais bem-sucedidos e são a maior parte da discussão nesta seção.

DIETA E ESTILO DE VIDA. Dieta. Os fatores dietéticos desempenham uma importante função no risco CV, tanto por meio do excesso de ingestão calórica que leva à obesidade quanto por padrões alimentares específicos, como o consumo de carnes processadas e bebidas açucaradas²⁹. Porém, os dados que demonstram a regressão da placa apenas com intervenção na dieta são limitados. Ornish et al. (1998) randomizaram 48 pacientes para mudanças intensas no estilo de vida (10% de dieta vegetariana com alimentos integrais, treinamento aeróbico, cessação do tabagismo, apoio psicossocial em grupo) e demonstraram a redução da progressão da aterosclerose coronariana em 5 anos (embora tenha sido feita a medição da regressão da placa por angiografia coronariana em vez de imagem de placa direta)³⁰. O ensaio clínico *Dietary Intervention to Stop Coronary Atherosclerosis in Computed Tomography* (DISCO-CT) randomizou 92 pacientes para terapia médica ideal (TMI) junto a acompanhamento com nutricionista com adesão ao modelo de nutrição de Abordagens dietéticas para controle da hipertensão em comparação a apenas TMI³¹. Foram observadas maiores reduções de volumes de placa não calcificada com medição por TC no grupo experimental, mas não houve diferenças no volume percentual de ateroma. A maioria dos braços dietéticos de pacientes submetidos a tratamentos com estatina mostrou que os volumes de placa

progrediram³²⁻³⁵, portanto, a utilidade de uma estratégia de dieta isolada para a regressão da placa em doença coronariana estabelecida pode ser considerada limitada.

EXERCÍCIOS. A atividade física é bem reconhecida como uma intervenção útil na prevenção primária e secundária de eventos CVs. Uma revisão e metanálise recente da Cochrane com 63 estudos concluiu que a reabilitação cardíaca baseada em exercícios levou a uma redução de 26% na mortalidade CV e de 18% no risco de internação hospitalar (não foram observadas diferenças significativas para mortalidade total, infarto do miocárdio ou revascularização)³⁶. Dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) usando USIV avaliaram o impacto de exercícios mais intensos na regressão da placa^{37,38}. Embora a placa tenha regredido no braço de exercícios de cada ensaio, nenhum deles mostrou uma diferença significativa entre os grupos de tratamento. Porém, na análise *post hoc* de um dos ensaios, os pacientes que caminharam ≥7.000 passos por dia tiveram uma regressão de placa maior em comparação àqueles que caminharam <7.000 passos por dia (-12,5% vs. <3,6%; *P* < 0,05). Os dados observacionais sobre exercícios e a placa são escassos, mas um estudo identificou que as reduções nos volumes totais de ateroma medidos por USIV ao longo de 6 meses foram associadas a um escore de mudança do estilo de vida (composto por frequência de exercícios, índice de massa corporal e histórico de tabagismo) em análise multivariada³⁹. Estudos transversais que avaliaram a composição da placa entre atletas por meio de ATC demonstraram um volume maior de placa calcificada nos atletas, enquanto os participantes sedentários apresentaram mais morfologias de placas mistas, que são de maior risco para eventos coronarianos^{40,41}. Juntos, esses dados corroboram o uso de exercícios para obter benefícios modestos na regressão da placa.

TABAGISMO E CONSUMO DE ÁLCOOL. O tabagismo atual e prévio são fatores de risco bem descritos para eventos isquêmicos, aterosclerose subclínica e calcificação coronariana. Além disso, a carga dos índices ateroscleróticos é atenuada com o tempo a partir do abandono do tabagismo⁴². Dois estudos observacionais transversais usaram USIV para demonstrar maiores volumes de núcleo necrótico⁴³, carga de placa coronariana e volume fibrogorduroso com menor volume de placa fibrosa⁴⁴, não sendo observadas diferenças na espessura da capa ou na calcificação. Não foram identificados estudos longitudinais avaliando o impacto do abandono do tabagismo na carga de placa coronariana.

Os dados sobre o impacto do álcool na progressão da placa também são limitados. Um estudo transversal demonstrou que o álcool estava inversamente associado ao volume do núcleo lipídico e ao grau de infiltração de macrófagos em pacientes submetidos a

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Regressão da placa aterosclerótica coronariana**Técnicas de obtenção de imagem da placa****Invasivo****USIV**

Padrão-ouro para a quantificação da placa; consegue avaliar a morfologia com pós-processamento

OCT

A resolução mais alta permite a visualização do fibroateroma de capa fina e do conteúdo lipídico

NIRS

Medição lipídica semiquantitativa

Não invasiva**ATC**

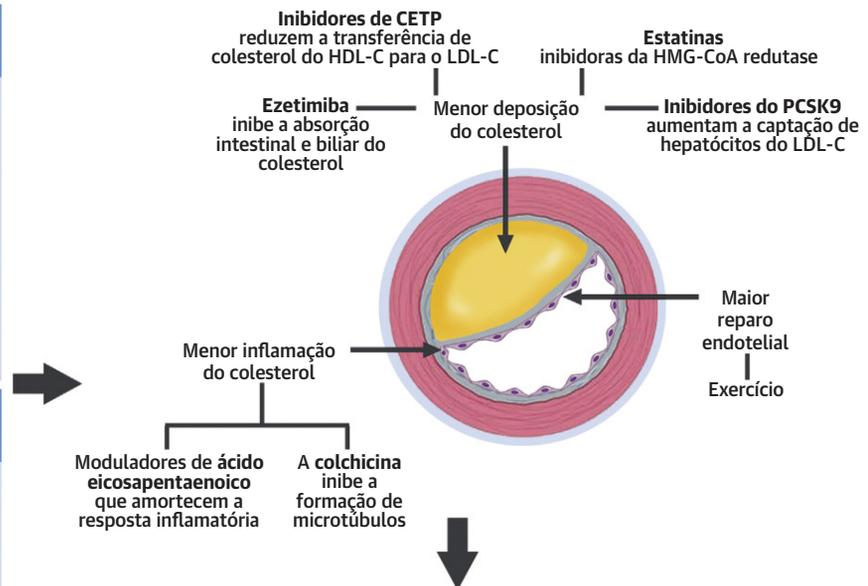
Pode medir o volume e caracterizar a placa, avaliar características de alto risco; boa correlação com o USIV

TEP

Em desenvolvimento; novas sondas de imagem molecular surgindo

RM

Certo sucesso na obtenção de imagens da carótida; estudos em andamento para determinar seu uso na avaliação coronariana

Estratégias de regressão de placa**Futuras aplicações potenciais**

Desfechos adicionais e ensaios clínicos terapêuticos



Imagens diretas para monitorar a resposta ao tratamento



Triagem da população



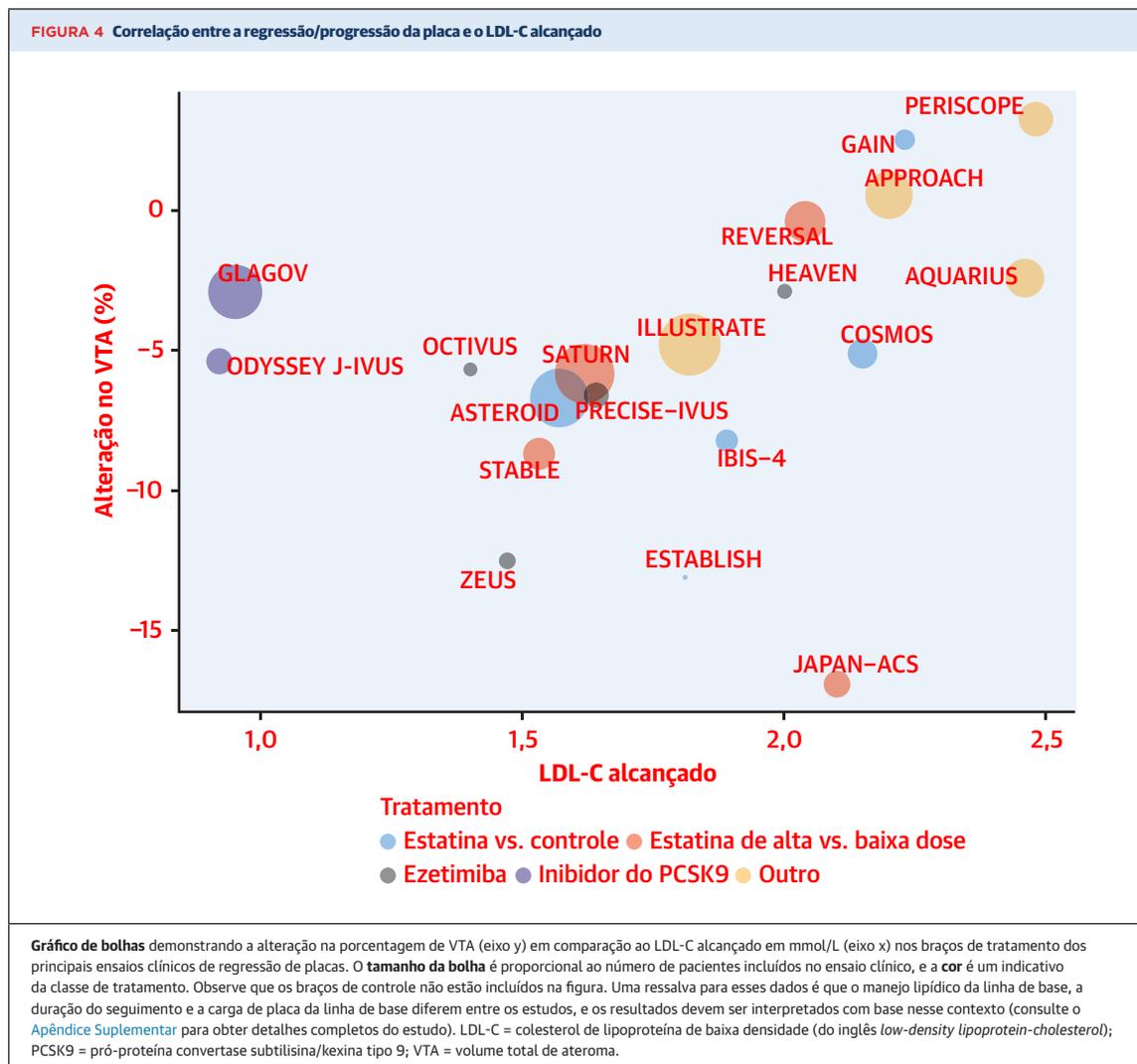
Dawson, L.P. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):66-82.

Definições de regressão da placa, modalidades de imagem da placa, estratégias terapêuticas de regressão da placa e possíveis direções futuras. ATC = angiometografia coronariana; CETP = proteína de transferência de éster de colesterol (do inglês *cholesteryl ester transfer protein*); HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade (do inglês *high-density lipoprotein-cholesterol*); LDL-C = colesterol da lipoproteína de baixa densidade (do inglês *low-density lipoprotein-cholesterol*); NIRS = espectroscopia de infravermelho próximo (do inglês *near infrared spectroscopy*); OCT = tomografia de coerência óptica (do inglês *optical coherence tomography*); PCSK9 = pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9; TEP = tomografia por emissão de pósitrons; TMI = terapia médica ideal; USIV = ultrassom intravascular.

endarterectomia femoral⁴⁵. Dois estudos transversais identificaram uma relação inversa entre a ingestão de álcool e a calcificação coronariana avaliada com TC^{46,47}, mas faltam estudos longitudinais e estudos de imagem de volumes de placas coronarianas.

FARMACOLÓGICO. A *Ilustração Central* apresenta um resumo da visão geral dos mecanismos pelos quais vários tratamentos farmacológicos induzem a regressão da placa, e a relação entre o LDL-C e a regressão da placa em ensaios clínicos dos tratamentos farmacológicos na placa está resumida na *Figura 4*.

Estatinas. As estatinas formam a espinha dorsal do manejo de lipídios desde o início da década de 1990, após vários ensaios clínicos e metanálises demonstrarem risco reduzido de eventos isquêmicos e morte entre pacientes em risco de ou com doença CV estabelecida⁴⁸⁻⁵¹. As estatinas inibem a HMG-CoA redutase, reduzindo os níveis de LDL-C em aproximadamente 30 a 50%⁵². A redução do risco relativo em eventos isquêmicos correlaciona-se com a extensão em que os níveis de LDL-C podem ser reduzidos e, como tal, os níveis de LDL-C são frequentemente usados para monitorar a resposta ao tratamento⁵³.



O impacto das estatinas na regressão da placa tem sido bem estudado. Embora heterogêneos, esses estudos demonstraram principalmente que as estatinas podem induzir a regressão da placa ao reduzir o VTA entre 0 e 20% em comparação à progressão de cerca de 10% entre os controles (Tabela Suplementar 1)^{32-35,54-68}. A grande maioria desses estudos usou o USIV para avaliar alterações na carga de placa, vários estudos usaram a ATC e outros avaliaram a composição da placa usando USIV-HV, USIV-RI, OCT, NIRS ou FDG-TEP.

ENSAIOS CLÍNICOS DE ESTATINA VS. PLACEBO E COORTES OBSERVACIONAIS. O primeiro ECR que avaliou a resposta da placa ao tratamento com estatina vs. indivíduos controle foi realizado em 1997 usando o USIV para demonstrar uma redução significativa no VTA em 36 meses entre 36 pacientes tratados com pravastatina 10 mg ou placebo (-7% vs. +41%; $P < 0,01$)³⁵. Desde

então, pelo menos cinco ECRs pequenos comparando estatinas a placebos (quatro com USIV, um com ATC) foram relativamente consistentes com esse achado, embora nem todos tenham alcançado significância estatística^{33,34,56,68,69}. Entre os estudos observacionais, o maior foi o ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound Derived Coronary Atheroma Burden*), em 2006, que demonstrou uma redução de 6,1% no volume total do ateroma em 24 meses entre 507 pacientes usando 40 mg de rosuvastatina, medido pelo USIV⁶¹. Outros dois grandes estudos observacionais semelhantes com USIV, o COSMOS (*Multicenter Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects*) (2009) e o IBIS-4 (*Integrated Biomarkers and Imaging Study-4*) (2015), demonstraram resultados semelhantes^{65,66}. O impacto do diabetes melito na regressão da placa foi avaliado em um subestudo

do ensaio clínico PREDICT (*The Prediction of Extent and Risk Profile of Coronary Atherosclerosis and Their Changes During Lipid-lowering Therapy Based on Non-invasive Techniques*), que avaliou o efeito da terapia com estatinas no volume e nas características da placa com USIV em 61 pacientes com angina estável, comparando pacientes com e sem diabetes melito⁷⁰. Os pacientes com diabetes tiveram um aumento significativamente maior no volume da placa e mais placas de fenótipo instável, sugerindo que a eficácia da terapia com estatinas em alcançar a regressão da placa pode ser diminuída pela presença de comorbidades. Dois grandes estudos recentes com ATC demonstraram progressão da placa em vez de regressão (o maior deles mostrou progressão significativamente menor entre usuários de estatinas em comparação a indivíduos controle), mas ambos foram de natureza observacional e não diferenciaram as doses de estatina^{71,72}. Separadamente, um estudo observacional de ATC demonstrou redução da progressão da placa em pacientes em uso de estatinas que atingiram níveis de LDL-C <1,8 mmol/L em comparação a $\geq 1,8$ mmol/L (VTA +4,6% vs. 11,6%; $P < 0,05$)⁷³.

ENSAIOS CLÍNICOS COM ESTATINA DE ALTA VS. BAIXA INTENSIDADE. Todos os ECRs comparando estatinas de alta e baixa intensidade identificaram a regressão da placa nos braços de alta intensidade, com todos usando USIV para avaliação do volume da placa^{54,55,57,58,60,62-64,67}. Três deles demonstraram regressão da placa significativamente maior com estatinas de alta intensidade em comparação a indivíduos controle. O ensaio clínico REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*), em 2004, comparou atorvastatina 80 mg com pravastatina 40 mg e identificou maior redução no VTA em 18 meses com USIV (-0,4% vs. +2,7%; $P < 0,05$)⁶². Da mesma forma, o estudo SATURN (*The Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: the effect of Rosuvastatin vs. atorvastatin*) demonstrou reduções no volume total do ateroma (-4,8% vs. -3,2%; $P < 0,05$) entre os pacientes tratados com rosuvastatina 40 mg em comparação a atorvastatina 80 mg por 24 meses, mas essa diferença não foi significativa para o desfecho primário (volume percentual do ateroma)⁶⁰. O estudo JAPAN-ACS (*Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome*) comparou atorvastatina 20 mg e pitavastatina 4 mg entre 307 pacientes e demonstrou maior regressão de placa no braço de atorvastatina em 12 meses (-18,1% vs. 16,9%; $P < 0,05$)⁵⁴. Paradoxalmente, o ensaio clínico STABLE (*Statin and Atheroma Vulnerability Evaluation*) demonstrou maior redução com rosuvastatina 10 mg em comparação a rosuvastatina 40 mg avaliada por USIV em 12 meses (-12,4% vs. -8,7%; $P < 0,05$), mas também demonstrou, em análise

multivariada, que idade mais jovem, SCA e VTA basal foram associados a uma maior regressão de VTA, enquanto proteína C reativa ultrasensível, carga de placa basal, volume basal de núcleo necrótico e a presença de fibroateroma de capa fina foram associados a uma maior regressão do núcleo necrótico no seguimento⁶⁴. Embora outros estudos tenham demonstrado regressão da placa, não houve diferenças significativas entre as dosagens de alta e baixa intensidade.

ENSAIOS CLÍNICOS DE ESTATINA E COMPOSIÇÃO DA PLACA.

Vários estudos avaliaram as alterações na composição da placa em resposta ao tratamento com estatinas, principalmente usando USIV-HV ou USIV-IR. Em geral, foram demonstrados aumentos de volume fibroso e placa calcificada e reduções de volume fibrogorduroso, núcleo necrótico e volumes de placa não calcificada em resposta às estatinas. A espessura da capa fibrosa foi avaliada usando USIV-HV e OCT, identificando o aumento da espessura da capa de fibroateroma no seguimento entre pacientes com estatina e taxas mais baixas de fibroateromas de capa fina. No estudo PREDICT, que comparou pacientes com e sem diabetes, os fibroateromas de capa fina foram mais propensos a permanecerem no grupo diabético⁷⁰. O conteúdo lipídico foi avaliado usando OCT e NIRS. O estudo YELLOW (*Reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy*) demonstrou uma carga de conteúdo lipídico significativamente reduzida entre pacientes que tomam rosuvastatina 40 mg em comparação a outras estatinas avaliadas usando NIRS (-32,2% vs. -0,6%; $P < 0,05$)⁵⁷. Entre os ensaios clínicos com OCT, o ensaio clínico ESCORT (*Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients with Acute Coronary Syndrome*) randomizou pacientes para pitavastatina precoce ou tardia e demonstrou maiores aumentos na espessura da capa do fibroateroma em 20 μm entre o primeiro grupo de tratamento com estatina em comparação a uma diminuição de 5 μm entre o grupo de tratamento tardio em 36 semanas (ambos demonstraram conteúdo lipídico reduzido)⁷⁴. O estudo observacional IBIS-4 mostrou conteúdo lipídico e linhas de macrófagos (refletivas de inflamação) reduzidos com OCT entre os pacientes em rosuvastatina 40 mg⁷⁵. O EASY-FIT (*Effect of Atorvastatin Therapy on the Fibrous Cap Thickness in Coronary Atherosclerotic Plaque as Assessed by OCT*) demonstrou aumento da espessura da capa fibrosa e redução do conteúdo do arco lipídico com OCT entre pacientes tratados com terapia mais intensiva com estatina⁷⁶. Recentemente, avaliações de ATC da composição da placa demonstraram aumento na placa calcificada e reduções na placa não calcificada em resposta a estatinas^{71,72}. Além disso, o estudo PARADIGM (*Progression*

of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging) demonstrou redução das características de placa de alto risco com o uso de estatinas, definidas como ≥ 2 características de placa de baixa atenuação, remodelagem arterial positiva ou calcificações irregulares⁷¹.

RESUMO. Um grande conjunto de evidências sugere que as estatinas induzem a regressão da placa de acordo com a dose administrada e proporcionalmente às reduções no LDL-C. O USIV tem sido a principal modalidade usada para avaliar as mudanças na carga de placa, embora vários estudos tenham começado a usar a ATC nos últimos anos. Em resposta às estatinas, os volumes das placas fibrosas e calcificadas parecem aumentar, enquanto os volumes do núcleo não calcificado, fibrogorduroso e necrótico diminuem.

EZETIMIBA. Pelo menos seis ECRs usando USIV avaliaram se a ezetimiba 10 mg com TMI aumenta a regressão da placa. A maioria desses estudos demonstrou regressão significativa da placa entre os pacientes em uso de ezetimiba, variando de -2,9 a -13,9%. Masuda et al.⁷⁷ demonstraram uma redução maior no VTA (-13,2% vs. -3,1%; $P < 0,05$) em 6 meses entre 40 pacientes. Outros ensaios clínicos maiores, incluindo o HEAVEN (Virtual Histology Evaluation of Atherosclerosis Regression During Atorvastatin and Ezetimibe Administration) (2012)⁷⁸, ZEUS (eZetimibe Ultrasound Study) (2014)⁷⁹, PRECISE-IVUS (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound) (2015)⁸⁰, OCTIVUS (Ezetimibe In Addition To Atorvastatin Therapy On The Plaque Composition in Patients with Acute Myocardial Infarction) (2016)⁸¹ e ZIPANGU (Ezetimibe Clinical Investigation for Regression of Intracoronary Plaque Evaluated by Angioscopy and Ultrasound) (2017)⁸² mostraram uma regressão de placa numericamente maior com ezetimiba e TMI em comparação a apenas TMI, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas. A composição da placa foi avaliada em um único estudo por Hibi et al.⁸³ usando USIV, que mostrou aumento do volume lipídico e redução do volume de placa fibrosa e calcificada no grupo com ezetimiba. Ainda que esteja bem evidenciado o uso da ezetimiba para reduzir o LDL-C e eventos CVs adversos maiores (ECAMs), parecem ser pequenos os benefícios em relação à indução da regressão da placa.

INIBIDORES DA PROTEÍNA CONVERTASE SUBTILISINA/KEXINA TIPO 9. Ensaios clínicos randomizados controlados recentes de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) tentaram determinar sua eficácia na remodelagem da placa. A PCSK9 trabalha para reduzir os receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês

low-density lipoprotein) dos hepatócitos, interferindo na remoção da LDL do plasma. A inibição dessa enzima resulta, portanto, no aumento da depuração do LDL-C sérico pelo fígado⁸⁴. O ensaio clínico GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) de 2016 randomizou 968 pacientes para evolocumabe ou TMI e usou o USIV para avaliar o volume da placa. Após 76 semanas, maiores reduções no VTA foram observadas no grupo evolocumabe em comparação a apenas OMT (-2,9% vs. -0,4%; $P < 0,05$)⁸⁵. O ensaio clínico ODYSSEY J-IVUS 2019 (Evaluation of Effect of Alirocumab on Coronary Atheroma Volume in Japanese Patients Hospitalised for Acute Coronary Syndrome with Hypercholesterolaemia) avaliou a eficácia de alirocumabe 75 mg em 206 pacientes com SCA recente em comparação a TMI usando USIV⁸⁶. O estudo revelou que, embora tenha havido uma ligeira redução no volume total do ateroma após 36 semanas, não foi estatisticamente significativa. Os menores benefícios observados nesses ensaios em comparação àqueles observados em relação ao LDL-C e aos desfechos são um tanto surpreendentes, e estudos adicionais que avaliem a composição da placa com um tempo maior de seguimento podem ajudar a explicar esses resultados.

INIBIDORES DE PROTEÍNAS DE TRANSFERÊNCIA DE ÉSTER DE COLESTEROL.

Os inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) reduzem os níveis de LDL-C ao impedir a transferência de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês *high-density lipoprotein-cholesterol*) para LDL. Ainda que tenham sido observadas alterações favoráveis nos níveis de LDL-C e colesterol HDL, elas não geraram melhorias nos desfechos clínicos em diversos grandes ensaios clínicos, alguns dos quais foram interrompidos precocemente devido à futilidade. No entanto, dois estudos avaliaram o impacto dos inibidores da CETP no volume da placa e merecem ser mencionados. O estudo ILLUSTRATE (The Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation) (2007) randomizou 910 pacientes para torcetrapibe ou tratamento padrão, demonstrando maiores reduções nos volumes de ateroma total, mas não nos de percentual de ateroma, avaliados por USIV em 24 meses (-4,8% vs. -3,2%; $P < 0,05$)⁸⁷. No entanto, foi observado aumento da mortalidade e morbidade de causa desconhecida nos desfechos de um ensaio clínico subsequente e, portanto, o torcetrapibe não foi usado⁸⁸. Da mesma forma, o dalcetrapibe também não demonstrou melhora nos resultados clínicos em um amplo ensaio clínico⁸⁹. O anacetrapibe mostrou-se promissor em um ensaio clínico mais recente, mas seu impacto na regressão da placa ainda não foi avaliado⁹⁰.

ÁCIDO EICOSAPENTAENOICO. Os ácidos graxos ômega 3, como o ácido eicosapentaenoico (EPA, do inglês *eicosapentaenoic acid*), são novas estratégias de intervenção que foram foco de ensaios clínicos nos últimos anos. Eles agem como precursores de importantes mediadores inflamatórios que estabilizam a disfunção endotelial⁹¹. Os dados sobre o impacto do EPA nos VTAs são mistos, com um ECR controlado de USIV (CHERRY [Combination therapy of eicosapentaenoic acid and pitavastatin for coronary plaque regression evaluated by integrated backscatter intravascular ultrasonography]) demonstrando maior regressão ao longo de 6 meses entre pacientes tratados com EPA 1.800 mg/dia em comparação a indivíduos controle⁹², e dois outros ECRs (um USIV, um ATC) não mostraram diferenças significativas^{93,94}. Ambos os estudos com USIV identificaram maiores aumentos nos volumes fibrosos e reduções nos volumes lipídicos entre os pacientes tratados com EPA. Um estudo observacional (Alfaddagh et al.⁹⁵, 2019) demonstrou redução da progressão da placa medida por ATC entre pacientes tratados com EPA com níveis séricos de ácidos graxos ômega 3 $\geq 4\%$ em comparação a $< 4\%$. Vários estudos com OCT, tanto os randomizados quanto os observacionais, demonstraram maiores aumentos na espessura da capa fibrosa entre pacientes tratados com EPA, inclusive em um estudo avaliando lesões neoateroscleróticas associadas a intervenção coronariana percutânea (LINK-IT [Effect of Rosuvastatin and eicosapentaenoic acid on neoaterosclerosis])⁹⁶⁻⁹⁹. O ensaio clínico EVAPORATE (Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy) (2020) usou a ATC para avaliar a regressão da placa em 80 pacientes randomizados para icosapent etil (um éster etílico EPA purificado) ou TMI¹⁰⁰. Foi observada uma regressão de placa marcadamente maior no grupo icosapent etil (-9,0% vs. +11,0%; $P < 0,05$) aos 18 meses, com redução de placa de baixa atenuação, volume fibrogorduroso e volume fibroso. Porém, nesse ensaio clínico, o grupo controle recebeu um óleo mineral, que foi associado a efeitos adversos sobre apolipoproteína B e LDL-C, e os grupos apresentaram diferentes quantidades de carga de placa na linha de base, o que pode ter influenciado os resultados^{101,102}. Os tratamentos baseados em EPA ainda precisam de uma integração ampla na prática clínica, mas os primeiros resultados parecem promissores e podem constituir um aspecto importante de futuras estratégias de regressão de placa.

LIPOPROTEÍNA (A) E AGENTES DE REDUÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS. Os níveis de lipoproteína (a) foram associados a volumes de placa e características de alto risco em vários estudos observacionais^{103,104}. Porém, há poucos dados que avaliam o impacto de agentes

redutores de lipoproteína (a) nos volumes e composição da placa. A niacina, que reduz a lipoproteína (a) em cerca de 25%¹⁰⁵, foi avaliada em um pequeno ECR que usou OCT, tendo sido demonstrado que não há diferença no volume percentual de ateroma em enxertos de veia safena¹⁰⁶. As preocupações com a falta de eficácia da niacina e o perfil significativo de efeitos colaterais têm limitado o uso clínico¹⁰⁷. Os inibidores de PCSK9 (descritos anteriormente) também reduzem a lipoproteína (a) em cerca de 25%, o que pode mediar alguns dos benefícios observados nos volumes da placa¹⁰⁸. Não foram encontrados dados avaliando agentes redutores de triglicerídeos, como fenofibratos, mas há um ECR usando USIV em andamento¹⁰⁹.

ANTI-HIPERTENSIVOS. Vários estudos com USIV avaliaram o impacto de agentes anti-hipertensivos nos volumes da placa, os quais, a não ser em um estudo, não mostraram melhora na regressão da placa em geral. O estudo CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) (2004) randomizou 274 pacientes para amlodipina, enalapril ou placebo e avaliou o volume percentual de ateroma em 24 meses¹¹⁰. O grupo da amlodipina demonstrou uma progressão da placa ligeiramente reduzida em comparação aos indivíduos controle (+0,5% vs. +1,3%; $P < 0,05$), enquanto a progressão no braço de enalapril foi semelhante. O ensaio clínico OLIVUS (Impact of Olmesartan on Progression of Coronary Atherosclerosis: Evaluation by Intravascular Ultrasound) (2010) randomizou 247 pacientes para olmesartana ou placebo, e a olmesartana reduziu a progressão da placa em comparação a indivíduos controle após avaliação com USIV em 14 meses (-0,6% vs. +5,4%; $P < 0,05$)¹¹¹. Por outro lado, o PERSPECTIVE (Perindopril's Prospective Effect on Coronary Atherosclerosis by Angiography and Intravascular Ultrasound Evaluation) (2009)¹¹², Han et al. (2012)¹¹³ e o ensaio clínico AQUARIUS (Aliskiren Quantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study) (2013)¹¹⁴ não encontraram reduções na progressão da placa com anti-hipertensivos em comparação a controles em grandes ECRs avaliando perindopril, ramipril e aliskiren, respectivamente.

COLCHICINA. A colchicina é um medicamento anti-inflamatório que atua inibindo a formação de microtúbulos e a polimerização da tubulina, resultando na supressão da resposta inflamatória¹¹⁵. Um estudo aberto e não randomizado de ATC de 2017 foi realizado em 80 pacientes com SCA recente recebendo TMI ou colchicina (0,5 mg/dia)¹¹⁶. Os resultados após 12 meses mostraram que a terapia com colchicina levou a uma redução significativa no volume da placa de baixa atenuação (15,9 mm³ vs. 6,6 mm³; $P < 0,05$) e nos volumes da placa não calcificada, mas a redução no volume total

do ateroma foi semelhante em ambos os grupos (-17,7% vs. 10,8%; $P =$ não significativo). Dados de desfechos recentes destacam o papel da colchicina no tratamento da doença coronariana, e são necessários mais estudos avaliando o impacto na composição e regressão da placa.

ANTICOAGULANTES. Os efeitos de anticoagulantes orais diretos (AODs) e da varfarina na progressão da placa foram avaliados em vários estudos. Lee et al.¹¹⁷ (2019) randomizaram 97 pacientes com fibrilação arterial (FA) para rivaroxabana ou varfarina, com a varfarina resultando em aumento dos volumes totais de placa medidos por ATC desde a linha de base até 12 meses. De modo semelhante, Win et al.¹¹⁸ (2018) randomizaram 56 pacientes com FA para apixabana ou varfarina, com a varfarina resultando em aumento da placa total e volumes de placa de baixa atenuação desde a linha de base até 12 meses. Beyer et al.¹¹⁹ (2019) usaram a ATC para avaliar mudanças na carga absoluta de placa em uma coorte observacional de 161 pacientes, mostrando maiores reduções na carga de placa aos 38 meses em pacientes tratados com AODs em comparação a pacientes que usam varfarina ou nenhum dos dois (AOD de carga absoluta de placa - 7,1 mm³, varfarina +66,5 mm³, indivíduos controle +27,2 mm³; $P < 0,05$). Por outro lado, Andrews et al.¹²⁰ (2018) demonstraram que a varfarina aumentou a calcificação coronariana de modo independente, sem aumentar os volumes da placa em uma análise *post hoc* de oito ECRs. Como esses dados são de pequenas coortes ou observacionais, é difícil tirar conclusões sólidas desses resultados mistos.

AGENTES HIPOGLICÊMICOS ORAIS. Entre os pacientes diabéticos, alguns dados estão disponíveis para sugerir o aumento da regressão da placa com o tratamento com tiazolidinediona. Dois ECRs (PERISCOPE [Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation]¹²¹ e Yang et al.¹²²) identificaram maior regressão da placa em pacientes tratados com pioglitazona em comparação ao placebo avaliado por USIV aos 18 e 6 meses, respectivamente, com maiores reduções nas taxas de fibroateroma de capa fina. Da mesma forma, um ECR com USIV (APPROACH [The Assessment on the Prevention of Progression by Rosiglitazone on Atherosclerosis in Diabetes Patients With Cardiovascular History]) mostrou maiores reduções no VTA, mas não no percentual, entre os pacientes que receberam rosiglitazona em comparação a glipizida, embora a rosiglitazona não seja mais usada em larga escala devido a preocupações históricas em relação à morbidade CV¹²³. Ainda não há dados disponíveis sobre inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, e seu impacto na regressão da placa deve ser o foco de novos estudos, uma vez que ensaios clínicos recentes

demonstraram benefícios nos desfechos observados entre pacientes com insuficiência cardíaca e doença coronariana.

OUTROS. O impacto de vários novos tratamentos na carga da placa foi avaliado com o USIV. O LACMART (*Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial*) (2002) randomizou 18 pacientes para receber LDL-aférese ou cuidados habituais por 12 meses, demonstrando uma regressão da placa no grupo de LDL-aférese (alteração da área da placa -8,2% vs. +12,4%; $P < 0,05$)¹²⁴. A complexidade desse tratamento e a disponibilidade de outros tratamentos eficazes, como as estatinas, limitaram a utilidade da LDL-aférese na prática clínica. Dois ensaios clínicos avaliaram os miméticos de HDL baseados em apolipoproteína A1 (ApoA-1) usando USIV, com um pequeno ensaio inicial (ensaio ApoA-1 Milano)¹²⁵ mostrando maior regressão de placa (-5,0% vs. +1,7%; $P < 0,05$), enquanto um ensaio recente maior (CHI-SQUARE [*Can HDL Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression*])¹²⁶ não demonstrou benefícios. Pactimiba (um inibidor de acil-CoA:colesterol aciltransferase — estudo ACTIVATE [ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation])¹²⁷, rimonabanto (um antagonista do receptor canabinoide tipo 1 — STRADIVARIUS [*Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant — The Intravascular Ultrasound Study*])¹²⁸, infusões de HDL reconstituídas (Tardiff et al.¹²⁹), deslipidação de HDL (ensaio clínico LS-001)¹³⁰, probucol (SECURE [*Synergistic Effect of Combination Therapy with Cilostazol and Probucol on Plaque Stabilization and Lesion Regression*])¹³¹, succinobucol (CART-2 [*Canadian Antioxidant Restenosis Trial 2*])¹³² e um inibidor de proteína BET (ASSURE [*ApoA-I Synthesis Stimulation and Intravascular Ultrasound for Coronary Atheroma Regression Evaluation*])¹³³ também foram avaliados em ECRs usando USIV, e nenhum deles demonstrou uma diferença significativa na progressão da placa em comparação ao placebo. Um único ECR avaliou o impacto da testosterona na progressão da placa coronariana entre pacientes com hipogonadismo, demonstrando maior progressão do volume da placa coronariana no braço de testosterona¹³⁴. O extrato de alho envelhecido foi avaliado em dois ECRs pequenos, com calcificação da artéria coronária reduzida e progressão da placa de baixa atenuação no grupo de tratamento^{135,136}.

DESFECHOS E REGRESSÃO DE PLACA

Vários estudos demonstraram que atingir níveis mais baixos de LDL-C está associado a taxas mais baixas de ECAM⁵³. De modo semelhante, conforme demonstrado na seção anterior, o grau em que os tratamentos

reduzem o LDL-C parece estar correlacionado com o grau de regressão da placa. Porém, os dados que avaliavam se a regressão da placa está associada à redução de eventos CVs são limitados¹³⁷. A associação entre reduções no volume da placa e ECAM foi demonstrada em vários estudos, incluindo uma recente análise de metarregressão de 17 estudos prospectivos, com cada um identificando que 1% de redução no volume percentual de ateroma foi associado a uma redução de 20% nas chances de ECAM. Porém, embora essa associação possa estar presente, não há evidências diretas de que a regressão da placa esteja relacionada a eventos CVs reduzidos.

DIRECIONAMENTOS FUTUROS

Conforme demonstrado por esta revisão, vários estudos mostraram que é possível induzir e detectar alterações nos volumes e na composição da placa por meio de diversos tratamentos e técnicas de imagem. A viabilidade do monitoramento direto da resposta da placa aos tratamentos está cada vez maior devido a avanços em exames de imagem, como a quantificação automatizada de placa em TC, que melhora a precisão e a velocidade¹³⁸. Coletivamente, os dados apresentados nesta revisão destacam que a regressão da placa é possível com diversos tratamentos, o que reafirma a importância de direcionar os fatores de risco CV, principalmente por meio do controle agressivo do LDL-C. Além disso, esses estudos destacam o uso da imagem da placa coronariana para avaliar a resposta do tratamento a novas terapias.

Há ensaios clínicos em andamento que usam agentes antilipídicos mais recentes, como inclisiran (um RNA interferente que tem como alvo PCSK9) e ApoA-1, e que provavelmente apresentarão dados de subestudos sobre a regressão da placa coronariana; mais estudos com base nessas linhas podem ser antecipados¹³⁹. De modo semelhante, o maior desenvolvimento das novas técnicas de imagem para caracterizar a placa, incluindo novas sondas moleculares e imagens multimodais, pode facilitar uma compreensão mais detalhada da resposta da placa aos tratamentos. Tem sido sugerido que a erosão da placa é o mecanismo predominante para SCAs sem supradesnivelamento do segmento ST, pois os tratamentos direcionados à inflamação reduzem as taxas de ruptura da placa¹⁴⁰⁻¹⁴². As estratégias de tratamento e prevenção direcionadas a esse mecanismo separado proporcionam um outro caminho para pesquisas adicionais fora do paradigma tradicional de progressão/ruptura da placa.

Embora o foco principal desta revisão tenha sido apresentar uma visão geral das evidências até o momento sobre a regressão da placa, no futuro, os

avanços rumo à imagem direta da placa para detectar e monitorar a resposta ao tratamento da placa podem ser antecipados como uma possível continuação. Se dados adicionais demonstrarem que as mudanças no volume da placa são o passo intermediário causador entre os tratamentos e os melhores desfechos, isso forneceria uma forte justificativa para o uso de imagens diretas da placa para detectar e monitorar a resposta ao tratamento em vez do paradigma atual de escores de risco baseados na população e LDL-C. Uma possibilidade previsível pode incluir a detecção de placa subclínica por meio da triagem de imagem populacional para facilitar o tratamento precoce de modificação da doença. De modo semelhante, para pacientes com placa coronariana conhecida recebendo tratamentos modificadores de placa, como estatinas, a imagem coronariana direta pode ser usada para monitorar a resposta ao tratamento. Embora os benefícios dessa abordagem possam ser significativos na redução de eventos CVs, entre os desafios estão a natureza cara e intensiva de recursos de imagem generalizada da placa coronariana e eventos adversos relacionados a meios de contraste ou traçadores, exposição à radiação e investigação excessiva de achados incidentais. Certamente, essas discussões continuam sendo hipotéticas, mas devido ao grande sucesso da pesquisa baseada em imagens em tratamentos modificadores de placa nas últimas 2 décadas, é muito previsível o surgimento de novos avanços.

CONCLUSÕES

Há uma infinidade de opções terapêuticas disponíveis que reduzem o risco de eventos CVs ao induzir a regressão da placa. Esta revisão destaca as extensas aplicações de modalidades de imagem coronariana em ensaios para determinar os efeitos do tratamento, especialmente entre as estatinas. Atualmente, as decisões sobre o início e a titulação desses tratamentos são regidas por pontuações de risco baseadas na população para a prevenção primária e níveis de LDL-C após eventos coronarianos. Porém, caso surjam dados de desfecho que liguem a regressão da placa a eventos CVs reduzidos, pode tornar-se viável e benéfico usar imagens diretas de placas para monitorar os volumes e a composição da placa aterosclerótica e orientar as decisões de tratamento em vez de marcadores substitutos.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

O Dr. Nicholls recebeu financiamento de pesquisa das empresas AstraZeneca, Amgen, Anthera, CSL Behring, Cerenis, Eli Lilly, Esperion, Reverlogix, Novartis, InfraRedx, New Amsterdam

Pharmaceuticals e Sanofi-Regeneron; e atua como consultor para as empresas Amgen, Akcea, AstraZeneca, Amarin, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Eli Lilly, Esperion, Kowa, Merck, Takeda, Pfizer, Sanofi-Regeneron e Novo Nordisk. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Prof Jamie Layland, Department of Cardiology, Peninsula Health, 2 Hastings Road, Frankston, Victoria 3199, Austrália. E-mail: jlairland@phcn.vic.gov.au. Twitter: @LaylandJamie.

REFERÊNCIAS

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005375.
2. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276:618-632.
3. Camare C, Pucelle M, Negre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017;12:18-34.
4. Sandfort V, Lima JA, Bluemke DA. Noninvasive imaging of atherosclerotic plaque progression: status of coronary computed tomography angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003316.
5. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.
6. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1608-1617.
7. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.
8. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2247-2255.
9. Yamamoto MH, Yamashita K, Matsumura M, et al. Serial 3-vessel optical coherence tomography and intravascular ultrasound analysis of changing morphologies associated with lesion progression in patients with stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e006347. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006347>
10. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:684-692.
11. Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging - expert consensus document on coronary CT imaging of atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15:93-109.
12. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:337-346.
13. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:49-57.
14. Feig JE, Hewing B, Smith JD, Hazen SL, Fisher EA. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res*. 2014;114:205-213.
15. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, et al. Computed tomographic coronary angiography-derived plaque characteristics predict major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e006973.
16. Bittencourt Marcio S, Hulten E, Ghoshhajra B, 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;7:282-291.
17. Honda S, Kataoka Y, Kanaya T, Noguchi T, Ogawa H, Yasuda S. Characterization of coronary atherosclerosis by intravascular imaging modalities. *Cardiovasc*. 2016;6:368-381.
18. Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2010;31:2456-2469.
19. Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010;31:401-415.
20. Suter MJ, Nadkarni SK, Weisz G, et al. Intravascular optical imaging technology for investigating the coronary artery. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011;4:1022-1039.
21. Kiran Munnur R, Andrews J, Kataoka Y, et al. Serial Coronary Plaque Assessment Using Computed Tomography Coronary Angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008404.
22. Ceponiene I, Nakanishi R, Osawa K, et al. Coronary Artery Calcium Progression Is Associated With Coronary Plaque Volume Progression: Results From a Quantitative Semiautomated Coronary Artery Plaque Analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1785-1794.
23. Evans NR, Tarkin JM, Chowdhury MM, Warburton EA, Rudd JH. PET Imaging of atherosclerotic disease: advancing plaque assessment from anatomy to pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:30.
24. Moss AJ, Doris MK, Andrews JPM, et al. Molecular coronary plaque imaging using ¹⁸F-fluoride. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008574.
25. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. ¹⁸F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet*. 2014;383:705-713.
26. Daghem M, Bing R, Fayad ZA, Dweck MR. Noninvasive imaging to assess atherosclerotic plaque composition and disease activity: coronary and carotid applications. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:1055-1068.
27. Qiao R, Huang X, Qin Y, et al. Recent advances in molecular imaging of atherosclerotic plaques and thrombosis. *Nanoscale*. 2020;12:8040-8064.
28. Reimann C, Brangsch J, Kaufmann JO, et al. Dual-probe molecular MRI for the in vivo characterization of atherosclerosis in a mouse model: Simultaneous assessment of plaque inflammation and extracellular-matrix remodeling. *Sci Rep*. 2019;9:13827.
29. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:914-926.
30. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*. 1998;280:2001-2007.
31. Henzel J, Ke_pka C, Kruk M, et al. High-risk coronary plaque regression after intensive lifestyle intervention in nonobstructive coronary disease: a randomized study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2021;14(6):1192-1202. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.019>
32. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012;5:169-177.
33. Lo J, Lu MT, Ithenachor EJ, et al. Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e52-e63.
34. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. *Circulation*. 2004;110:1061-1068.
35. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Morioka S, Yoshikawa J. Intravascular ultrasound analysis of reduction in progression of coronary narrowing by treatment with pravastatin. *Am J Cardiol*. 1997;79:1673-1676.
36. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1-12.
37. Madssen E, Moholdt T, Videm V, Wistoff U, Hegbom K, Wiseth R. Coronary atheroma

- regression and plaque characteristics assessed by grayscale and radiofrequency intravascular ultrasound after aerobic exercise. *Am J Cardiol.* 2014;114:1504-1511.
38. Nishitani-Yokoyama M, Miyauchi K, Shimada K, et al. Impact of physical activity on coronary plaque volume and components in acute coronary syndrome patients after early phase II cardiac rehabilitation. *Circ J.* 2018;83:101-109.
39. Tani S, Nagao K, Anazawa T, et al. Coronary plaque regression and lifestyle modification in patients treated with pravastatin. - Assessment mainly by daily aerobic exercise and an increase in the serum level of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ J.* 2010;74:954-961.
40. Aengevaeren VL, Mosterd A, Braber TL, et al. Relationship Between Lifelong Exercise Volume and Coronary Atherosclerosis in Athletes. *Circulation.* 2017;136:138-148.
41. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation.* 2017;136:126-137.
42. Hisamatsu T, Miura K, Arima H, et al. Smoking, smoking cessation, and measures of subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds in Japanese men. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:29.
43. Bolorunduro O, Cushman C, Kapoor D, et al. Comparison of coronary atherosclerotic plaque burden and composition of culprit lesions between cigarette smokers and non-smokers by in vivo virtual histology intravascular ultrasound. *J Invasive Cardiol.* 2015;27:354-358.
44. Buljubasic N, Akkerhuis KM, de Boer SP, et al. Smoking in relation to coronary atherosclerotic plaque burden, volume and composition on intravascular ultrasound. *PLoS ONE.* 2015;10:e0141093.
45. Gisbertz SS, Derksen WJ, de Kleijn DP, et al. The effect of alcohol on atherosclerotic plaque composition and cardiovascular events in patients with arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2011;54:123-131.
46. Kelly SG, Plankey M, Post WS, et al. Associations between tobacco, alcohol, and drug use with coronary artery plaque among HIV-infected and uninfected men in the multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS ONE.* 2016;11:e0147822.
47. Ellison RC, Zhang Y, Hopkins PN, Knox S, Djousse L, Carr JJ. Is alcohol consumption associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries and aorta? *Am Heart J.* 2006;152:177-182.
48. Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-1389.
49. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-1307.
50. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-590.
51. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:757-769.
52. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res.* 2019;124:328-350.
53. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-1297.
54. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:293-302.
55. Hong MK, Park DW, Lee CW, et al. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2009;2:679-688.
56. Kawasaki M, Sano K, Okubo M, et al. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1946-1953.
57. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:21-29.
58. Lee SW, Hau WK, Kong SL, et al. Virtual histology finding and effects of varying doses of atorvastatin on coronary plaque volume and composition in statin-naive patients: the VENUS study. *Circ J.* 2012;76:2662-2672.
59. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2009;2:689-696.
60. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of 2 intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-2087.
61. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556-1565.
62. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-1080.
63. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J.* 2012;163:191-199.e1.
64. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, et al. Effect of statin treatment on modifying plaque composition: a double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1772-1783.
65. Raber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J.* 2015;36:490-500.
66. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J.* 2009;73:2110-2117.
67. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque. Comparison with atorvastatin. *Circ J.* 2009;73:1466-1472.
68. Yokoyama M, Komiyama N, Courtney BK, et al. Plasma low-density lipoprotein reduction and structural effects on coronary atherosclerotic plaques by atorvastatin as clinically assessed with intravascular ultrasound radio-frequency signal analysis: a randomized prospective study. *Am Heart J.* 2005;150:287.
69. Scharlt M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:387-392.
70. Kovarnik T, Chen Z, Mintz GS, et al. Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. nondiabetic patients undergoing lipid-lowering therapy: a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiovascular Diabetology.* 2017;16:156.
71. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM Study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018;11:1475-1484.
72. Smit JM, van Rosendaal AR, El Mahdoui M, et al. Impact of clinical characteristics and statins on coronary plaque progression by serial computed tomography angiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e009750.
73. Shin S, Park HB, Chang HJ, et al. Impact of intensive LDL cholesterol lowering on coronary artery atherosclerosis progression: a serial CT angiography study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:437-446.
74. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al. Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome: the ESCORT study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018;11:829-838.
75. Raber L, Koskinas KC, Yamaji K, et al. Changes in coronary plaque composition in patients with acute myocardial infarction treated with high-intensity statin therapy (IBIS-4): a serial optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12:1518-1528.
76. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2207-2217.
77. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J.* 2015;56:278-285.
78. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. *Circ J.* 2012;76:176-183.
79. Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, et al. Effect of combination of ezetimibe and a statin

- on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study). *IJC Metabolic & Endocrine*. 2014;3:8-13.
80. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISEIVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:495-507.
81. Hougaard M, Hansen HS, Thyssen P, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18:110-117.
82. Ueda Y, Hiro T, Hirayama A, et al. Effect of ezetimibe on stabilization and regression of intracoronary plaque - the ZIPANGU study. *Circ J*. 2017;81:1611-1619.
83. Hibi K, Sonoda S, Kawasaki M, et al. Effects of ezetimibe-statin combination therapy on coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Circ J*. 2018;82:757-766.
84. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:314-329.
85. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373-2384.
86. Ako J, Hibi K, Tsujita K, et al. Effect of alicumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndrome - the ODYSSEY J-IVUS trial. *Circ J*. 2019;83:2025-2033.
87. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304-1316.
88. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-2122.
89. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089-2099.
90. Bowman L, Hopewell JC, Chen HP, et al, for the S3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1217-1227.
91. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2012;142:592S-599S.
92. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol*. 2017;70:537-544.
93. Niki T, Wakatsuki T, Yamaguchi K, et al. Effects of the addition of eicosapentaenoic acid to strong statin therapy on inflammatory cytokines and coronary plaque components assessed by integrated backscatter intravascular ultrasound. *Circ J*. 2016;80:450-460.
94. Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaq H, Saleh M, Bistrian BR, Welty FK. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids added to statin therapy on coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e006981.
95. Alfaddagh A, Elajami TK, Saleh M, Mohebbi D, Bistrian BR, Welty FK. An omega-3 fatty acid plasma index $\geq 4\%$ prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment. *Atherosclerosis*. 2019;285:153-162.
96. Kita Y, Watanabe M, Kamon D, et al. Effects of fatty acid therapy in addition to strong statin on coronary plaques in acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015593.
97. Kuroda K, Otake H, Shinohara M, et al. Effect of rosuvastatin and eicosapentaenoic acid on neoatherosclerosis: the LINK-IT Trial. *Euro-Intervention*. 2019;15:e1099-e1106.
98. Nishio R, Shinke T, Otake H, et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma. *Atherosclerosis*. 2014;234:114-119.
99. Yamano T, Kubo T, Shiono Y, et al. Impact of eicosapentaenoic acid treatment on the fibrous cap thickness in patients with coronary atherosclerotic plaque: an optical coherence tomography study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22:52-61.
100. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J*. 2020;29:29.
101. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
102. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:2268-2280.
103. Huded CP, Shah NP, Puri R, et al. Association of serum lipoprotein (a) levels and coronary atheroma volume by intravascular ultrasound. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018023.
104. Kral BG, Kalyani RR, Yanek LR, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to subclinical coronary plaque volumes, three-vessel and left main coronary disease, and severe coronary stenoses in apparently healthy African-Americans with a family history of early-onset coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2016;118:656-661.
105. Stein EA, Raal F. Future directions to establish lipoprotein(a) as a treatment for atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:101-108.
106. Kotsia AP, Rangan BV, Christopoulos G, et al. Effect of extended-release niacin on saphenous vein graft atherosclerosis: insights from the atherosclerosis lesion progression intervention using niacin extended release in saphenous vein grafts (ALPINE-SVG) Pilot Trial. *J Invasive Cardiol*. 2015;27:E204-E210.
107. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267.
108. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:40-51.
109. Kwon TG, Jang AY, Kim SW, et al. Design and rationale of a randomized control trial testing the effectiveness of combined therapy with STatin plus FENOfibrate and statin alone in non-diabetic, combined dyslipidemia patients with nonintervened intermediate coronary artery disease - STAFENO study. *Trials*. 2020;21:353.
110. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-2225.
111. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:976-982.
112. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007;100:159-163.
113. Han SH, Chung WJ, Kang WC, et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int J Cardiol*. 2012;158:217-224.
114. Nicholls SJ, Bakris GL, Kastelein JJ, et al. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: the AQUARIUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1135-1144.
115. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:341-350.
116. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: a CT coronary angiography study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:305-316.
117. Lee J, Nakanishi R, Li D, et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 2018;206:127-130.
118. Win TT, Nakanishi R, Osawa K, et al. Apixaban versus warfarin in evaluation of progression of atherosclerotic and calcified plaques (prospective randomized trial). *Am Heart J*. 2019;212:129-133.
119. Beyer C, Wildauer M, Feuchtnner G, et al. Relationship of anticoagulant therapies on coronary plaque progression: a longitudinal CTA Analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:169-170.
120. Andrews J, Psaltis PJ, Bayturan O, et al. Warfarin use is associated with progressive coronary arterial calcification: insights from serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1315-1323.
121. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-1573.
122. Yang HB, Zhao XY, Zhang JY, Du YY, Wang XF. Pioglitazone induces regression and stabilization

- of coronary atherosclerotic plaques in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med.* 2012;29:359-365.
123. Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation.* 2010;121:1176-1187.
124. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoproteinapheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:220-227.
125. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2292-2300.
126. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2014;35:3277-3286.
127. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:1253-1263.
128. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1547-1560.
129. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:1675-1682.
130. Waksman R, Torguson R, Kent KM, et al. A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated high-density lipoprotein plasma infusions in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2727-2735.
131. Ko YG, Choi SH, Chol Kang W, Kwon Lee B, Wook Kim S, Shim WH. Effects of combination therapy with cilostazol and probucol versus monotherapy with cilostazol on coronary plaque, lipid and biomarkers: SECURE study, a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:816-830.
132. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al. Effects of the antioxidant succinobucol (AGI-1067) on human atherosclerosis in a randomized clinical trial. *Atherosclerosis.* 2008;197:480-486.
133. Nicholls SJ, Puri R, Wolski K, et al. Effect of the BET protein inhibitor, RVX-208, on progression of coronary atherosclerosis: results of the phase 2b, randomized, double-blind, multicenter, ASSURE trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16:55-65.
134. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA.* 2017;317:708-716.
135. Wlosinska M, Nilsson A-C, Hlebowicz J, et al. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process - a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies.* 2020;20:132.
136. Shaikh K, Kinnering A, Cherukuri L, et al. Aged garlic extract reduces low attenuation plaque in coronary arteries of patients with diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Exp Ther Med.* 2020;19:1457-1461.
137. Bhindi R, Guan M, Zhao Y, Humphries KH, Mancini GBJ. Coronary atheroma regression and adverse cardiac events: a systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis.* 2019;284:194-201.
138. Dey D, Schepis T, Marwan M, Slomka PJ, Berman DS, Achenbach S. Automated three-dimensional quantification of noncalcified coronary plaque from coronary CT angiography: comparison with intravascular US. *Radiology.* 2010;257(2):516-522. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100681>
139. Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT, et al. Rationale and design of ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II): A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2021;231:121-127. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.052>
140. Yamamoto E, Yonetsu T, Kakuta T, et al. Clinical and laboratory predictors for plaque erosion in patients with acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012322.
141. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2019;124:150-160.
142. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2018;39:2070-2076.

PALAVRAS-CHAVE cardiopatia isquêmica, doença arterial coronariana, exame de imagem, modificação da placa, placa aterosclerótica

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.



Acesse <http://www.acc.org/jacc-journals-cme> para realizar o quiz da CME/MOC/ECME sobre este artigo.