



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

TAMMUZ FATTAH

**ASSOCIAÇÃO ENTRE REMODELAMENTO VASCULAR E OS
COMPONENTES DA PLACA ATEROMATOSA
EM ARTÉRIAS CORONÁRIAS: ANÁLISE POR ULTRASSOM
INTRACORONÁRIO COM HISTOLOGIA VIRTUAL**

Porto Alegre (RS)

Dezembro de 2012

TAMMUZ FATTAH

**ASSOCIAÇÃO ENTRE REMODELAMENTO VASCULAR E OS
COMPONENTES DA PLACA ATEROMATOSA
EM ARTÉRIAS CORONÁRIAS: ANÁLISE POR ULTRASSOM
INTRACORONÁRIO COM HISTOLOGIA VIRTUAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares para obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Professor Orientador:

Dr. Alexandre do Canto Zago

Porto Alegre (RS)

Dezembro de 2012

Fattah, Tammuz

Associação entre remodelamento vascular e vulnerabilidade da placa ateromatosa em artérias coronárias: análise por ultrassom intracoronário com histologia virtual [Dissertação]/ Tammuz Fattah; Orientador, Dr. Alexandre do Canto Zago. – Porto Alegre, RS, 2012.

70 p.: il., grafs., tabs.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR -.RS, 2012.

Inclui referências.

1. Remodelamento vascular. 2. Vulnerabilidade. 3. Placa ateromatosa. 4. Histologia Virtual I. Fattah, Tammuz. II. Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares. III. Título.

DEDICATÓRIA

A Deus, por me mostrar sempre o lado bom das dificuldades, me dando forças para ultrapassá-las

*À Deus, sempre presente em todos os momentos de
minha vida*

Aos meus pais Muhieddine e Zélia, por estarem sempre ao meu lado mesmo distantes, me fornecendo toda a infra estrutura afetiva, moral e material para a realização da minha formação. Sem o amor, carinho e o apoio deles, jamais teria sido possível trilhar este caminho e ter chegado ao final;

À minha esposa Claudia, companheira em todos os momentos. Conduziu com a sabedoria de poucos o nosso lar e filhos durante a minha ausência, sem comprometer a sua carreira profissional. Sempre foi e sempre será o meu norte e o exemplo de perseverança em tudo que se faço.

Uma dedicação muito especial a minha irmã Sohayla, companheira de tantas jornadas e percalços, e que nunca deixou de me apoiar e estimular;

Aos meus queridos filhos Laura e Pedro. São com certeza a minha maior fonte de alegria e energia, deixo para eles as minhas realizações.

Às minhas sobrinhas Luiza e Julia, que com sua incondicional determinação também seguem a carreira da medicina e me ensinam novamente, quão “pequenos” podem ser nossos “grandes” desafios do dia-a-dia.

Ao meu orientador, Dr. Alexandre do Canto Zago, grande amigo e colega de formação hoje meu orientador. Agradeço ter visto em mim potencial para fazer parte do seu grupo, além de servir de constante exemplo de trabalho e perseverança na realização de suas metas.

Ao meu mentor amigo e colega de trabalho Luis Carlos Giuliano. Sempre presente e disposto a colaborar nas minhas ausências no setor de Hemodinâmica durante meus períodos de viagens para Porto Alegre.

Ao Professor Jorge Pinto Ribeiro, sempre uma grande energia da Pós Graduação, do serviço de Cardiologia e do próprio HCPA. Sempre muito determinado nas suas ideias.

Tive a honra de ter participado junto com ele de procedimentos de Cardiologia Intervencionista e de acaloradas e sempre positivas reuniões do serviço. Ficam a saudade e os ensinamentos.

Ao grande amigo e sábio Marco Vugman Wainstein, sempre discutindo a cardiologia intervencionista com extrema elegância sempre conciliando a intervenção com a medicina baseada em evidências. Isso com certeza me ajudou bastante na realização deste projeto;

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, em especial aos Profs. Dra. Sandra Fuchs, Dr. Luis Eduardo Rohde e a Dra Carise Polanski;

Em especial a Sirlei Reis, que sempre com maior carinho e paciência, me mostrou o caminho das pedras durante esta jornada, orientando nas questões relacionadas ao curso e as normas da pós-graduação

Aos diversos amigos que proporcionaram momentos especiais e, por muitos momentos, me incentivaram a perseverar, além de serem minha família em Porto Alegre Marcio Garcia Menezes, Roberto Pacheco da Silva, Bruno da Silva Matte.

A todos os funcionários do Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que me receberam de braços abertos e com muita paciência contribuíram comigo no período em que passei pelo setor;

À todos aqueles que não foram diretamente citados mas, que de alguma forma colaboraram – mesmo que seja somente em pensamento – para a realização deste trabalho.

Agradecimentos.

Gostaria de agradecer a toda a minha família e aos meus grandes amigos que sempre acreditaram em mim.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- Figura 1:** Presença de trombo em uma placa rota na artéria coronária. 12
- Figura 2:** Processo de cateterismo realizado pela via femoral. 14
- Figura 3:** Desenho esquemático do posicionamento do cateter no óstio da coronária (neste caso a coronária esquerda). 15
- Figura 4:** Desenho esquemático dos modelos de cateteres de ultrassom. O mecânico acima, e abaixo o eletrônico. 16
- Figura 5:** O sinal de ultrassom intravascular é obtido a partir da parede do vaso (A). A imagem em escala de cinza é formada pelo invólucro (amplitude) (B) do sinal de radiofrequência (C) em tons de cinza, (D) mostra uma vista em corte transversal de uma imagem em escala de cinza. Histologia virtual (E), palpografia (F), integração do ultrassom intravascular (G), e iMAP (H) 18

LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO

- Tabela 1** - Dados demográficos dos pacientes com lesão obstrutiva significativa em artéria coronária pela angiografia quantitativa e submetidos a avaliação com ultrassom intracoronário e histologia virtual, Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, período janeiro de 2007 a janeiro de 2011. 39
- Tabela 2** - Medidas do vaso dos pacientes com lesão obstrutiva significativa em artéria coronária pela angiografia quantitativa e submetidos a avaliação com ultrassom intracoronário e histologia virtual, Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, período janeiro de 2007 a janeiro de 2011. 39
- Figura 1:** Exemplo esquemático da posição dos cortes das imagens geradas pelo Ultrassom com Histologia Virtual em relação a artéria coronária..... 36
- Figura 2:** Exemplo de imagem do estudo. O mesmo quadro, à esquerda, o USIC em escala de cinza e a direita, em modo de Histologia Virtual. Acima a quantidade dos componentes da placa (mm^2 e Porcentagem)..... 37
- Figura 3:** Representação gráfica da porcentagem de cada componente ao longo da placa aterosclerótica, cada número está relacionado ao corte histológico. Em **A** o componente fibrótico, **B** o núcleo necrótico **C** o fibrolipídio e **D** o cálcio Houve variação significativa entre os mesmos componentes entre os diferentes cortes da artéria. Os dados foram transformados logaritmicamente antes da análise..... 40
- Figura 4:** Conjunto de gráficos mostrando a correlação linear (Spearman) entre o Índice de Remodelamento e cada componente da placa. **A** o componente fibrótico, **B** o componente fibrolipídico, **C** o núcleo necrótico e **D** Cálcio. A regressão linear mostra uma relação inversa do remodelamento com o tecido fibroso e do fibrolipídico, e correlação positiva entre o núcleo necrótico e o cálcio ($p < 0.05$)..... 41

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

ACQ	-	Angiografia coronária quantitativa
ACT	-	Área do corte transversal
CD	-	Coronária Direita
CX	-	Circunflexa
CTI	-	corte transversal de interesse
DA	-	Descendente Anterior
DAC	-	Doença arterial coronária
DVD	-	Digital Versatile Disc
HV	-	Histologia virtual
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade
IAM	-	Infarto agudo do miocárdio
IR	-	Índice de remodelamento
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade
MEE	-	Membrana elástica externa
mg	-	Miligramas
MHz	-	Megahertz
mm	-	Milímetros
mm/s	-	Milímetros por segundo
mm ²	-	Milímetros quadrados
MMP	-	Metaloproteinase
RN	-	Remodelamento negativo
RP	-	Remodelamento negativo
SCA	-	Síndrome coronária aguda
USIC	-	Ultrassom intracoronário

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA	12
1.1 A PLACA INSTÁVEL E O REMODELAMENTO POSITIVO.....	12
1.2 O ULTRASSOM INTRACORONÁRIO	14
1.3 O ULTRASSOM NA INTERVENÇÃO CORONÁRIA	16
1.4 HISTOLOGIA VIRTUAL.....	17
1.5 APLICAÇÕES CLÍNICAS DO USIC E DA HISTOLOGIA VIRTUAL	19
CAPÍTULO 2	22
2.1 JUSTIFICATIVA	22
2.2 HIPÓTESE.....	23
2.3 OBJETIVOS.....	24
2.4 REFERÊNCIAS (REVISÃO).....	25
CAPÍTULO 3 - ARTIGO	29
ASSOCIAÇÃO ENTRE REMODELAMENTO VASCULAR E OS COMPONENTES DA PLACA ATEROMATOSA EM ARTÉRIAS CORONÁRIAS: ANÁLISE POR ULTRASSOM INTRACORONÁRIO COM HISTOLOGIA VIRTUAL	29
RESUMO.....	30
INTRODUÇÃO.....	31
MÉTODOS.....	32
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
RESULTADOS	38
DISCUSSÃO.....	42
LIMITAÇÕES	45
CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS	46
CAPITULO 4 ARTIGO EM INGLES	50

CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A placa instável e o remodelamento positivo

A síndrome coronária aguda é uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo contemporâneo.¹ Apresenta-se clinicamente como angina instável, infarto agudo do miocárdio ou morte súbita, todas com enorme custo social e financeiro.²⁻³

Alguns autores demonstraram a forte associação destas síndromes com a ruptura ou erosão da placa ateromatosa (Figura 1).⁴⁻⁶ Por este motivo, é de suma importância o conhecimento da placa ateromatosa, principalmente da placa instável, para o entendimento da doença arterial coronária e prevenção de novos eventos.



Figura 1: Presença de trombo em uma placa rota na artéria coronária.

Fonte: <http://quizlet.com/13244134/step-1-pathomedit-pictures-flash-cards/>

Estudos anatomopatológicos mostraram que algumas morfologias e elementos intraplaca são importantes fatores preditores de roturas e erosão. Foram identificadas como características de instabilidade a presença de um grande lago lipídico, justa luminal recoberto por fina capa fibrótica⁷⁻¹⁰ e a presença do remodelamento positivo.¹¹

O remodelamento foi inicialmente descrito por Glagov¹², que o descreveu como uma dilatação coronariana, mas o que realmente caracteriza o remodelamento positivo de forma prática é a relação da área do vaso no local do remodelamento

sobre a área de referência do vaso; caso a relação for maior que 1,05, está caracterizado o remodelamento positivo.^{13,14,15,16,17} Algumas séries sugeriram que pessoas com remodelamento positivo tinham maiores níveis de marcadores inflamatórios e, pela histologia, apresentavam grandes núcleos necróticos, escassez de células musculares lisas e adelgaçamento da média, ou seja, a placa instável.^{18,20}

Quando se utilizou o ultrassom intracoronário associado à análise histopatológica, observou-se que o papel fisiopatológico do remodelamento arterial é mais complexo do que um mero processo de compensação, tendo este uma forte associação com a vulnerabilidade da placa. Isto talvez se justifique, pois no núcleo necrótico já foi identificada a presença de metaloproteinase (MMP), enzimas proteolíticas com aproximadamente 20 membros conhecidos, particularmente as MMPs - 1, 8, 9 e 13, e as proteases da cisteína, as quais, ao digerirem o colágeno (tipo I e III) e a elastina da capa, podem desestabilizar a placa e causar desestruturação da parede do vaso. As MMPs são liberadas pelos macrófagos e pelos mastócitos e têm sido implicadas como peças-chave nos mecanismos de remodelamento vascular.^{21,22}

Pesquisas dedicadas à descoberta da placa instável eram limitadas a séries com cadáveres, não tendo implicação na história natural das placas de alto risco e, portanto, na evolução clínica dos pacientes. Desta forma, acreditava-se que a identificação dessas placas *in vivo* pudesse fornecer maiores informações sobre o prognóstico e a história natural dessas lesões. Recentes pesquisas utilizando o ultrassom intracoronário em pacientes com SCA mostraram a associação do remodelamento positivo com a rotura da placa coronária culpada pelo evento cardiovascular.^{23,24,25}

Em outras séries também foi observada uma frequência maior de remodelamento positivo em pacientes com síndrome coronária aguda do que naqueles com doença arterial coronária (DAC) estável.^{15,25} Os achados nesses trabalhos foram semelhantes aos que identificaram que placas associadas ao RP eram preditoras de eventos cardíacos em pacientes com angina instável e apresentavam maior quantidade de trombo e sinais de ruptura ao ultrassom.²⁷

1.2 O Ultrassom Intracoronário

O ultrassom intracoronário é uma modalidade de imagem invasiva e baseia-se na aquisição das imagens a partir do catéter de ultrassom guiado até as artérias coronárias. Para tanto, deve ser escolhida uma via arterial, e os acessos podem ser por via femoral, braquial ou radial (Figura 2).²⁸

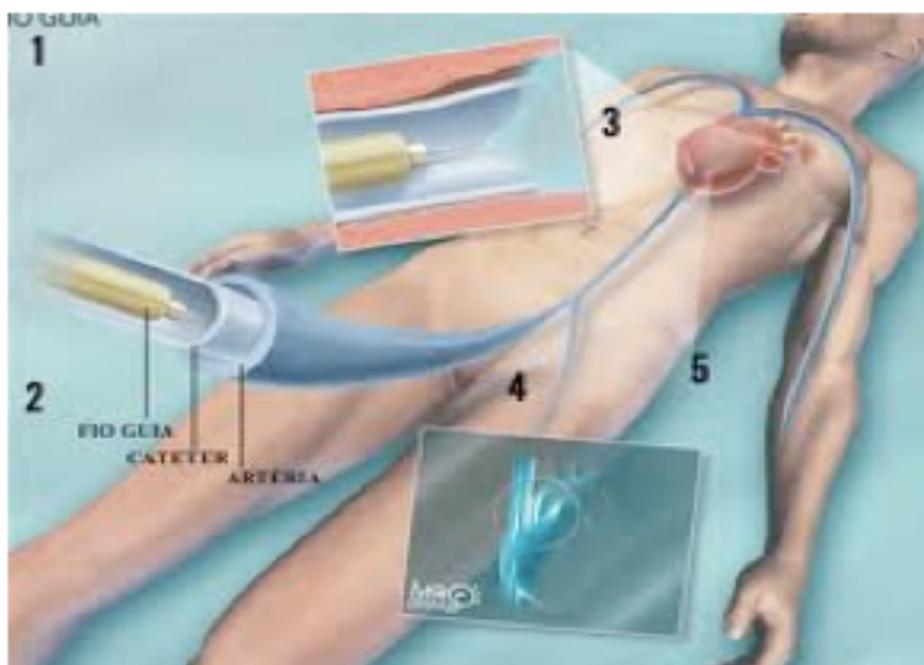


Figura 2: Processo de cateterismo realizado pela via femoral.

Após a punção arterial e colocação do introdutor valvado, ministra-se sistemicamente 70 U/Kg de heparina para prevenção de fenômenos trombóticos. O procedimento é realizado através de um catéter-guia, o qual é direcionado até a coronária por visão fluoroscópica.

Depois de posicionar-se o catéter no óstio da coronária de interesse (Figura 3) é infundido de 100 a 300 microgramas de nitroglicerina intracoronária (para vasodilatação máxima do vaso). Em seguida, passa-se uma corda-guia com 0,014 polegadas até a porção mais distal da coronária por onde deslizará o catéter de ultrassom.



Figura 3: Desenho esquemático do posicionamento do cateter no óstio da coronária (neste caso a coronária esquerda).

Com o posicionamento do catéter de ultrassom na porção distal da artéria, o médico hemodinamicista inicia a aquisição das imagens através do recolhimento desse catéter em direção à região ostial, finalizando no momento em que o transdutor de ultrassom retorna ao catéter-guia. O recolhimento do catéter de ultrassom é realizado de forma automática e contínua. Os consoles de ultrassom permitem duas velocidades de recolhimento, 0,5 ou 1,0 mm/s, sendo a primeira mais utilizada por fornecer mais imagens e possibilitar uma investigação mais detalhada da região em análise.²⁹ As imagens são arquivadas em mídia digital e a reconstrução da Histologia Virtual[®] é realizada posteriormente.

Os catéteres captadores de imagens são dispositivos com microtransdutores nas pontas. Os transdutores emitem pulsos ultrassônicos de alta frequência – de 20 a 40 MHz –, os quais se chocam com as estruturas da parede arterial gerando várias reflexões, espalhamentos e difrações. Cada tecido tem um ruído característico e as diferenças nos ruídos formam as imagens ultrassonográficas; o sinal de retorno obtido nos transdutores é transformado em impulsos elétricos, os quais são processados intensivamente até serem transformados nas imagens de ultrassom tradicional.²⁹

Atualmente existem duas classes distintas de consoles de ultrassom, determinadas pelo tipo de catéter utilizado: mecânico ou eletrônico (Figura 4). O catéter mecânico possui um único transdutor que é rotacionado em torno da corda-guia através de um motor de passo presente no console do equipamento, gerando uma rotação de frequência em torno de 1.800 rotações por minuto. Já o catéter eletrônico é composto por um conjunto de transdutores dispostos simetricamente na

sua superfície exterior e, desta forma, não é necessária a rotação do catéter. Os transdutores são acionados de maneira sincronizada de forma a realizar varreduras de todas as regiões do vaso em estudo.³⁰ Ambas as modalidades de equipamentos estão disponíveis no mercado atual e não há consenso sobre qual destas classes é a melhor.

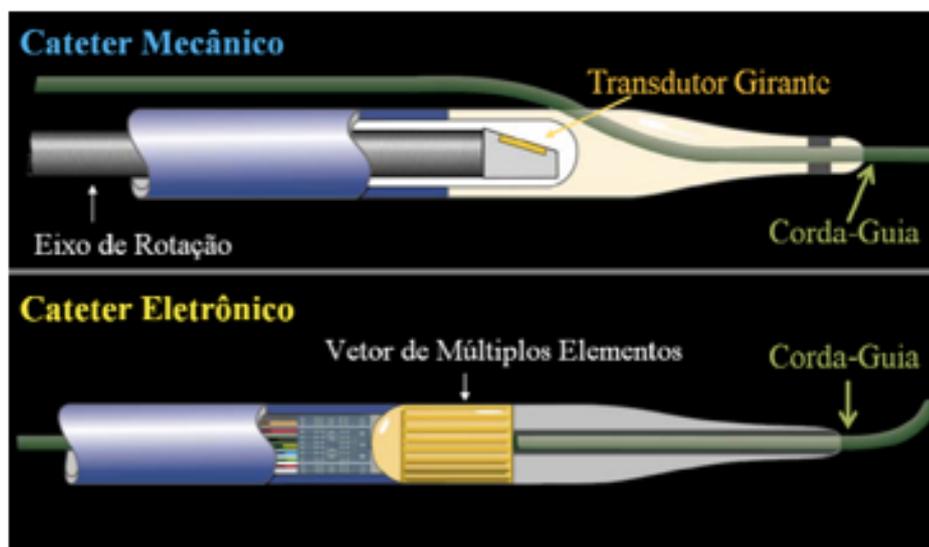


Figura 4: Desenho esquemático dos modelos de cateteres de ultrassom. O mecânico acima, e abaixo o eletrônico.

1.3 O Ultrassom na Intervenção Coronária

O ultrassom intravascular em escala de cinza (USIC), como já mencionado anteriormente, é uma ferramenta atual na cardiologia que auxilia no diagnóstico da doença coronária e se torna uma poderosa ferramenta de acompanhamento durante a intervenção coronária percutânea. O ultrassom intracoronário foi fundamental para o entendimento do processo de angioplastia, tanto por balão quanto por implante do stent. A sua grande contribuição é facilitar a escolha adequada das dimensões do instrumental e mostrar que as hastes bem apostas quase que eliminam o risco de trombose, desde que respeitada a dupla antiagregação plaquetária.^{31,32} Com essa descoberta, seguiram-se muitos estudos com o intuito de mostrar que o implante de stent teria melhor evolução quando guiado por ultrassom intracoronário. O estudo MUSIC, por sua vez, chamou a atenção por demonstrar que o implante do stent guiado pelo ultrassom reduzia as taxas de reestenose para 8,3%.³²

Outros ensaios clínicos controlados tentaram confirmar o ultrassom intracoronário como método de rotina para guiar o implante do stent. Entretanto, em uma metanálise que incluiu nove estudos (2.972 pacientes), seu uso rotineiro não demonstrou redução nos eventos duros em seis meses (RC = 1,13; IC 95%, 0,79 a 1,61; $p = 0,5$); em contrapartida, naqueles pacientes em que o implante foi guiado por ultrassom houve redução na revascularização da lesão-alvo (RC = 0,62; IC 95%, 0,49 a 0,78; $p = 0,00003$) em comparação aos guiados por angiografia.³³

Com o advento dos stents farmacológicos e o seu uso em situações mais complexas, como tronco de coronária esquerda e bifurcações, casos em que a trombose pode ser catastrófica, o ultrassom pode elevar de forma consistente a segurança do uso destes dispositivos.

Pelas diretrizes brasileiras, a indicação de ultrassom para guiar o implante de stent é IIa com nível de evidência A, ou seja, peso ou evidência/opinião a favor do procedimento, suportada por dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados.³⁴

1.4 Histologia Virtual[®]

O ultrassom intracoronário em escala de cinza é muito útil para caracterizar a extensão, a distribuição e a morfologia das placas ateromatosas in vivo, bem como das paredes do vaso. No entanto, esse método não permite diferenciar os componentes presentes na placa. A Histologia Virtual[®] (HV) ou ultrassom intracoronário com radiofrequência constitui uma evolução do ultrassom intracoronário, transformando os sinais captados na escala de cinza em imagens que distinguem os componentes da placa ateromatosa. As imagens em modo Histologia Virtual[®] são geradas através das imagens monocromáticas mais próximas temporalmente aos picos da onda R do eletrocardiograma (taxa de aquisição de 1 quadro/batimento cardíaco), e a partir daí analisa-se o sinal de radiofrequência para caracterizar a placa ateromatosa (Figura 5). Cada componente da placa recebeu uma cor de acordo com o sinal emitido, o que possibilita que seja avaliado de forma precisa e quantitativa o conteúdo das placas.³⁵

A Histologia Virtual[®] foi validada através de vários estudos histopatológicos.

Dois dos principais estudos foram publicados por Nair e mostraram uma alta acurácia preditiva para os componentes fibroso, fibrolipídico, calcificado e núcleo necrótico de 90,4%, 92,8%, 90,9% e 89,5%, respectivamente.³⁶

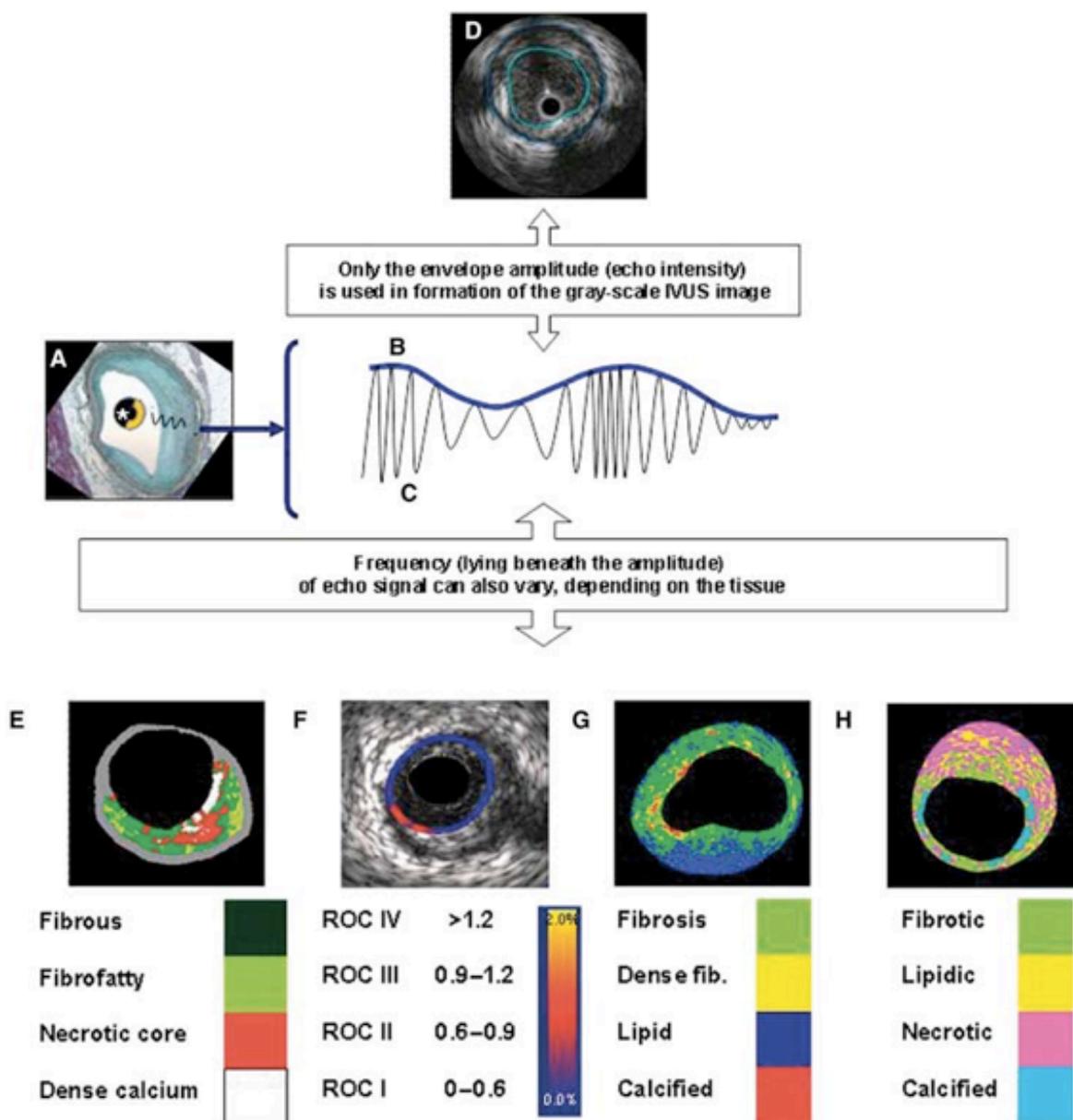


Figura 5: O sinal de ultrassom intravascular é obtido a partir da parede do vaso (A). A imagem em escala de cinza é formada pelo invólucro (amplitude) (B) do sinal de radiofrequência (C) em tons de cinza, (D) mostra uma vista em corte transversal de uma imagem em escala de cinza. Histologia Virtual (E), palpografia (F), integração do ultrassom intravascular (G), e iMAP (H).

Fonte: Hector M Garcia Garcia – European Heart Journal (2010)3,2456-2469.

Já Nasu publicou resultados semelhantes no JACC em 2006, os quais mostraram também um alto valor de acurácia preditiva para os componentes fibroso,

fibrolipídico, núcleo necrótico e regiões com cálcio denso de 87,1%, 87,1%, 88,3% e 96,5%, respectivamente.³⁷

Esses estudos foram fundamentais para a validação do método, pois comparavam as características histológicas de peças pós-morte diretamente com as imagens obtidas pelo ultrassom.

1.5 Aplicações Clínicas do USIC e da Histologia Virtual®

A imagem do ultrassom intravascular, como já citado anteriormente, desempenha papel fundamental no entendimento da doença ateromatosa em seres humanos e como ferramenta de análise para novas terapias para a aterosclerose na área clínica.

O ultrassom em escala de cinza foi utilizado para acompanhar o volume da placa ateromatosa nos estudos REVERSAL, que comparou a pravastatina com a atorvastatina, as quais não mostraram diferença significativa no desfecho final, que era o volume total da placa.³⁸

No estudo ASTEROID, que utilizou apenas uma droga, o ultrassom intracoronario mostrou que a rosuvastatina reduziu de forma significativa a porcentagem do volume e o volume total da placa.³⁹

Recentemente publicado, o estudo SATURN⁴⁰ comparou duas estatinas potentes após 104 semanas de tratamento e mostrou que os pacientes que fizeram uso de rosuvastatina tinham níveis mais baixos de colesterol LDL do que o grupo da atorvastatina (62,6 vs 70,2 mg por decilitro $P < 0,001$) e maiores níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) (50,4 vs 48,6 mg por decilitro, $P = 0,01$). O desfecho primário de eficácia era o percentual do volume do ateroma. O grupo da atorvastatina diminuiu 0,99% (95% intervalo de confiança [IC], -1,19 para -0,63) e o grupo da rosuvastatina, 1,22% (95% CI, -1,52 para -0,90) ($P = 0,17$). O objetivo secundário de eficácia, o volume normalizado do ateroma, foi mais favorável com o uso da rosuvastatina $-6,39 \text{ mm}^3$ (IC de 95%, -7,52 a -5,12) do que com a atorvastatina $-4,42 \text{ mm}^3$ (IC de 95%, -5,98 a -3,26) ($P = 0,01$). Os dois agentes induziram a regressão da placa na maioria dos pacientes: 63,2% com atorvastatina e 68,5% com a rosuvastatina no percentual do volume do ateroma ($P = 0,07$), e 64,7% e 71,3%, respectivamente, para o volume normalizado do ateroma ($P = 0,02$).

Com esses dados de redução do volume da placa, havia necessidade de saber o que ocorria nos elementos intraplaca. Surgiram então as primeiras séries com avaliação da placa ateromatosa através da HV, o maior deles o IBIS 2, um ensaio clínico randomizado com duração de 12 meses, que mostrou redução significativa do núcleo necrótico com Darapladib contra placebo, mas não foi eficaz na diminuição do stress pela palpografia e redução da proteína C reativa.⁴¹

Outro grande estudo testando terapia com estatinas publicado por Toi et al comparou três drogas: a rosuvastatina, a atorvastatina e a pivastatina. A HV mostrou que a pivastatina reduziu o volume da placa e do componente fibrolipídico.⁴² No ensaio clínico de Hong, pacientes com síndrome coronária aguda usaram sinvastatina e fizeram acompanhamento com a Histologia Virtual[®] após 12 meses e houve redução significativa no núcleo necrótico e aumento no volume fibrolipídico.⁴³

Esses estudos todos mostraram uma boa aplicabilidade do método para a avaliação in vivo na placa ateromatosa e a sua evolução com vários tipos de drogas e cenários clínicos. No entanto, não há um único relatório que descreva uma direta ou clara associação entre a redução no tamanho da placa e/ou a sua composição com a redução de eventos clínicos.

A tentativa da avaliação prospectiva de certas placas ateromatosa também se fazia necessário, e recentemente surgiu o mais importante estudo em relação à Histologia Virtual[®] e com seguimento para eventos duros, o PROSPECT⁴⁴, um estudo multicêntrico publicado no NEJM, que estudou em torno de 700 pacientes com SCA e que foram submetidos a cateterismo cardíaco e intervenção coronária. Foram analisados os três vasos após a intervenção. A propedêutica utilizada foi a angiografia coronária quantitativa (ACQ), o ultrassom intravascular com Histologia Virtual[®] (USIC-HV) e a palpografia. O tempo de seguimento dos pacientes foi de 1, 6, 12 meses, 2, 3 e 5 anos. As mesmas análises angiográficas de ultrassom e palpografia foram repetidas apenas nos pacientes com eventos. O estudo mostrou fraca associação das lesões não culpadas com eventos mas com características de instabilidade, ou seja, a presença de núcleo necrótico, com a maior incidência de eventos. Em contrapartida, as características de placa estável não mostraram associação com eventos. As principais características de composição de placa com alto risco para eventos em três anos, identificados pela análise multivariável, foram os fibroateromas com capa fibrótica fina.

Um dos grandes desafios atuais é a caracterização da placa vulnerável, isto é, identificar quais os atributos das lesões ateromatosas que aumentam o risco de ruptura, ocasionando eventos oclusivos súbitos. Enquanto placas causadoras de futuros eventos cardiovasculares maiores são frequentemente e angiograficamente discretas,⁴⁵ a maioria das placas não tratadas que se tornam sintomáticas tem uma grande carga de placa e um lúmen reduzido, detectáveis somente por ultrassom, que também visualiza o remodelamento positivo.

CAPÍTULO 2

2.1 Justificativa

A integração de conhecimentos básicos sobre o remodelamento arterial com observações de imagem da placa ateromatosa podem levar a um melhor entendimento da progressão, regressão e vulnerabilidade da placa, acarretando em implicações para a prevenção e o tratamento da doença coronária ateromatosa e suas síndromes clínicas, assim como na identificação de fatores relacionados à placa vulnerável que possam possibilitar e facilitar sua detecção previamente à sua ruptura que determina manifestações clínicas potencialmente fatais.

2.2 Hipótese

O remodelamento positivo da artéria coronária está associado com placas ateromatosas de com grande conteúdo núcleo necrótico, característica essencial de placas ateromatosas vulneráveis.

2.3 Objetivos

O presente estudo tem como objetivos:

- a. Objetivo primário: correlacionar a presença de remodelamento positivo em artérias coronárias com maior quantidade de núcleo necrótico na placa ateromatosa mediante avaliação com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual®.
- b. Objetivo secundário: correlacionar a presença de remodelamento positivo em artérias coronárias com os outros componentes da placa ateromatosa mediante avaliação com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual®.

2.4 Referências (Revisão)

1. http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/deaths/chart.html
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
3. Turpie AGG. Burden of Disease: Medical and Economic Impact of Acute Coronary Syndromes *Am J Manag Care*. 2012;18(11):e398-e404.
4. Falk E, et al. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation*. 1985; 71: 699-708.
5. Davies MJ, Thomas AC, et al. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Brit Heart J*. 1985; 53: 363-73.
6. Farb A, Tang AL, Burke AP, et al. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1701–9.
7. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276–82
8. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–75
9. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:285–92
10. Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC, et al. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:801-4.
11. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377–81.
12. Glagov AS, Weisenberg E, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371–1375.

13. Pasterkamp G, Borst C. Remodeling of De Novo Atherosclerotic Lesions in Femoral Arteries: Impact on Mechanism of Balloon Angioplasty. *JACC* Vol. 26, No. 2 August 1995:422-8
14. Schoenhagen P, Ziada KM, Arterial Remodeling and Coronary Artery Disease: The Concept of “Dilated” Versus “Obstructive” Coronary Atherosclerosis Vol. 38, No. 2, 2001: 297-306.
15. Nakamura M, Nishikawa H, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:63–9.
16. Hartmann M, Von Birgelen C, et al. Relation between baseline plaque burden and subsequent remodelling of atherosclerotic left main coronary arteries: a serial intravascular ultrasound study with long-term (> or =12 months) follow-up. *Eur Heart J* 2006;27:1778–84.
17. Von Birgelen C, Hartmann M, 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;47:1363–8.
18. Pasterkamp G, Schoneveld AH, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:655 – 662.
19. Varnava AM, Mills PG, et al. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939 – 943.
20. Burke AP, Kolodgie FD, et al. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 297 – 303.
21. Galis ZS, Khatri JJ, et al. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251–62.
22. Galis ZS, Sukhova GK, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493–503.
23. Von Birgelen C, Klinkhart W, , et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1864–70.
24. Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, et al. Intra-vascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2889 – 2893.

25. Maehara A, Mintz GS, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:904 – 910.
26. Jeremias A, Spies C, et al. Coronary artery compliance and adaptive vessel remodelling in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Heart* 2000;84: 314 – 319.
27. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, et al. Intravascular ultrasound predictors of major adverse cardiac events in patients with unstable angina. *Clin Cardiol* 2000;23:507 – 515.
28. Campos, C.A.H.M., et al. Cinecoronariografia: anatomia coronária e indicações, in *Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista: Abordagem Clínica*, E.E. Ribeiro and E.E. Martinez, Editors. 2008, Ed. Manole: Barueri - SP. p. 01-20.
29. Nissen SE, Yock P, et al. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*, 2001. 103(4): p. 604-16.
30. Mintz, GS, et al., American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(5): p. 1478-92.
31. Colombo A, Hall P, et al. Intracoronary Stenting Without Anticoagulation Accomplished With Intravascular Ultrasound Guidance *Circulation*.1995; 91: 1676-1688.
32. De Jaegere P, Mudra H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J*. 1998;19:1214-23.
33. Casella G, Klauss V, et al. Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:314-2.
34. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008) *Arq Bras Cardiol*.2008;91(4 supl.1):1-58
35. Garcia-Garcia HM, Costa MA, et al. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound *European Heart Journal* (2010) 3, 2456–2469.

36. Nair A, Kuban BD, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2200-6
37. Nasu K, Tsuchikane E, et al. Accuracy of In Vivo Coronary Plaque Morphology Assessment A Validation Study of In Vivo Virtual Histology Compared With In Vitro Histopathology *JACC* Vol. 47, No. 12, 2006 June 20, 2006:2405–12.
38. Nissen SE, Tuzcu EM, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;291: 1071– 1080.
39. Nissen SE, Nicholls SJ, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *J Am Med Assoc* 2006;295:1556 – 1565.
40. Nicholls SJ, Borgman M, et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jun;27(6):1119-29.
41. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172–1182.
42. Toi T, Taguchi I, 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.
43. Hong MK, Park DW, et al. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:679–688
44. Stone GW, Maehara A, et al. PROSPECT Investigators A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
45. Fuster V, Stein B, et al. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation*. 1990 Sep;82(3 Suppl):II47-59.

CAPÍTULO 3 - ARTIGO

ASSOCIAÇÃO ENTRE REMODELAMENTO VASCULAR E OS COMPONENTES DA PLACA ATEROMATOSA EM ARTÉRIAS CORONÁRIAS: ANÁLISE POR ULTRASSOM INTRACORONÁRIO COM HISTOLOGIA VIRTUAL

TAMMUZ FATTAH

Professor Orientador:

Dr. Alexandre do Canto Zago

2012

RESUMO

Introdução: A síndrome coronária aguda possui grande impacto social e econômico e está associada a placas coronárias instáveis. Estudos anatomopatológicos sugerem a associação destas placas com remodelamento positivo. A identificação e caracterização das placas ateromatosas nos locais de remodelamento arterial é fundamental para a compreensão da doença coronária, assim como a identificação do remodelamento positivo pode servir como método de avaliação para a identificação de placas instáveis.

Objetivos: Primário: avaliar a correlação entre remodelamento vascular positivo e núcleo necrótico na placa ateromatosa em artérias coronárias. Secundário: avaliar a correlação entre remodelamento vascular positivo com os demais componentes da placa ateromatosa em artérias coronárias.

Métodos: Foram estudados 270 cortes transversais oriundos de imagens de ultrassom intracoronário com Histologia Virtual® ou ultrassom intracoronário com radiofrequência previamente obtidas de 30 pacientes, os quais apresentavam suspeita clínica de doença arterial coronariana e presença de remodelamento positivo nas artérias coronárias identificado por meio do ultrassom intracoronário. As diferentes composições da placa ateromatosa foram avaliadas e caracterizadas por histologia virtual. O índice de remodelamento foi calculado através da razão entre a área do vaso no corte transversal analisado e a área de referência do vaso, definindo-se como remodelamento positivo a razão $> 1,05$. O corte transversal com o maior índice de remodelamento arterial foi denominado corte transversal de interesse (corte transversal 4).

Resultados: A média de idade foi de 60,8 anos e 80% eram do sexo masculino. Angina instável foi a apresentação clínica mais frequente (56,6%). A artéria descendente anterior foi o vaso analisado mais prevalente (43%), seguida da artéria coronária direita (30%) e da artéria circunflexa (27%). A média da área na referência proximal foi de $16,46 \pm 5,17 \text{ mm}^2$, a média da área na referência distal foi de $14,49 \pm 4,85 \text{ mm}^2$, a média da área de referência do vaso foi de $15,45 \pm 4,88 \text{ mm}^2$ e a média do índice de remodelamento no corte transversal de interesse (corte transversal 4) foi de $1,23 \pm 0,10$. A análise de variância de medidas repetidas mostrou diferença significativa para todos os componentes da placa ateromatosas: fibrótico ($p=0,031$), fibrolipídico ($p<0,001$), núcleo necrótico ($p<0,001$) e cálcio

($p < 0,001$). A correlação linear (Spearman) entre o índice de remodelamento e cada componente da placa ateromatosa evidenciou correlação positiva do remodelamento arterial coronariano com o núcleo necrótico $r_{(s)} 0,79$ ($p < 0,001$) e com o cálcio $r_{(s)} 0,53$ ($p = 0,03$). Por outro lado, houve correlação inversa entre remodelamento arterial e componente fibroso $r_{(s)} = - 0,48$ ($P = 0,007$), assim como entre o remodelamento arterial e o componente fibrolipídico $r_{(s)} = - 0,58$ ($p = 0,001$).

Conclusões: O remodelamento positivo da artéria coronária está associado à presença de cálcio e de núcleo necrótico, o qual caracteriza placas ateromatosas instáveis ou vulneráveis. Portanto, a pesquisa de remodelamento arterial positivo e cálcio pode ser uma ferramenta útil para a detecção de placas instáveis ou vulneráveis previamente à sua instabilização e repercussão clínica.

Palavras Chave: Remodelamento vascular. Vulnerabilidade. Placa ateromatosa. Histologia Virtual.

Introdução

As síndromes coronárias agudas apresentam-se clinicamente como angina instável, infarto agudo do miocárdio e morte súbita. Em várias séries de estudos já foi demonstrado de forma robusta a associação destas síndromes com a rotura ou a erosão da placa ateromatosa, expondo, desta forma, o conteúdo do seu interior que resulta na formação de trombo e, conseqüentemente, na oclusão aguda do vaso.¹⁻³

A principal característica histológica das placas coronárias instáveis é a presença de um grande conteúdo lipídico justaposto ao lúmen recoberto por uma fina capa fibrótica.⁴⁻⁷ Outra característica das placas coronárias instáveis é a presença de remodelamento positivo da artéria coronária, o qual pode ser definido como o aumento do diâmetro do vaso no local da lesão ateromatosa e que está associado a eventos cardiovasculares em estudos patológicos.⁸⁻¹²

Os dados atualmente disponíveis sobre a associação entre as características da placa ateromatosa e o padrão de remodelamento vascular não foram suficientemente estudados e os resultados de alguns estudos são conflitantes. A principal teoria é que o remodelamento positivo geralmente ocorre em lesões precoces, visando manter o diâmetro da luz do vaso apesar do acúmulo de carga de placa.¹⁶⁻¹⁷

Estudos com a utilização de cortes histológicos e ultrassom intracoronário têm mostrado que o papel fisiopatológico do remodelamento arterial pode ser mais complexo do que um mero processo de compensação, havendo uma forte associação entre o remodelamento arterial vascular, a resposta inflamatória local e a vulnerabilidade da placa.¹⁸⁻²⁰

O ultrassom intravascular em escala de cinza é uma ferramenta que auxilia no diagnóstico da doença coronária. As imagens são muito úteis para caracterizar a extensão, a distribuição e a morfologia das placas ateromatosas *in vivo*, bem como as paredes do vaso²¹. No entanto, este método não permite diferenciar adequadamente o conteúdo da placa ateromatosa. A Histologia Virtual[®] ou intracoronário com radiofrequência constitui uma ferramenta auxiliar do ultrassom intracoronário que transforma os sinais de ondas ultrassonográficas captadas em imagens coloridas que distinguem os componentes da placa ateromatosa.²²

Este estudo tem como objetivos correlacionar a presença de remodelamento positivo em artérias coronárias com maior quantidade de núcleo necrótico e com os demais componentes da placa ateromatosa mediante avaliação por ultrassom intracoronário com radiofrequência (Histologia Virtual[®]).

Métodos

População

Pacientes homens e mulheres com idade acima de 18 anos, com lesão obstrutiva significativa em artéria coronária (>50%) pela angiografia quantitativa e submetidos a avaliação com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual[®] no período de janeiro/2007 a janeiro de 2011, conforme indicação clínica.

O estudo foi realizado no Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital, estando de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisa em humanos.

Delineamento da Pesquisa

Estudo transversal, retrospectivo.

Crêterios de Inclusão

Foram incluídos nesta análise pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que preenchem todos os cr terios abaixo:

- cateterismo cardíaco com lesão obstrutiva significativa em artéria coronária (>50%);
- realiza o de ultrassom intracoronário com Histologia Virtual[®];
- presença de remodelamento positivo durante a análise do ultrassom intracoronário em escala de cinza; e;
- disponibilidade das informa es clínicas e de dados demográficos nos registros do hospital.

Crêterios de exclusão

Foram excluídos deste estudo pacientes que preenchem pelo menos um dos cr terios abaixo:

- obten o de imagem de ultrassom em escala de cinza e/ou com Histologia Virtual[®] inadequadas para a análise;
- impossibilidade de obter os dados clínicos e demográficos, tanto através dos prontuários ou por liga o telef nica;
- stent no vaso estudado;
- enxertos de ponte safena ou artéria torácica interna esquerda como vaso-alvo;
- lesão ostial em tronco de coronária esquerda ou em coronária direita como lesão-alvo;
- presença de ramo lateral maior ou igual a 2,0mm originando-se no segmento do vaso em análise;
- choque cardiog nico ou doença sist mica importante; e
- Infarto agudo do miocárdio.

Coleta de Dados

Após a revisão do livro de registros de ultrassom intracoronário da Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram selecionados 113 pacientes com doença arterial coronariana que foram submetidos a estudo com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual[®] no período entre janeiro/2007 e

janeiro/2011.

Através de prontuários hospitalares e posteriormente de ligações telefônicas foram coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, fatores de risco, síndrome clínica de apresentação. Os casos elegíveis foram arrolados para o estudo. As informações que pudessem identificar os pacientes foram mantidas estritamente confidenciais, visto que os pacientes foram identificados com códigos de identificação única.

A análise do ultrassom intracoronário com Histologia Virtual[®] foi realizada de acordo com o Consenso de Especialistas do Colégio Americano de Cardiologia Clínica sobre Normas de Aquisição de Medição e Relatório de Estudos de Ultrassom Intravascular.²³ O analisador foi 1 médico cardiologista intervencionista com ampla experiência em ultrassom intracoronário e Histologia Virtual[®], o qual estava cegado para as características clínicas dos pacientes e as indicações para a realização do exame.

As imagens de ultrassonografia em escala de cinza e Histologia Virtual[®] dos 113 pacientes que estavam arquivadas em mídia de DVD foram analisadas após abertura dos arquivos de imagem no console da estação de trabalho do equipamento de ultrassom intracoronário Volcano S5[™].

A sequência de imagens a ser analisada foi escolhida com o auxílio da reconstrução em eixo longitudinal da escala em cinza, delimitando-se a região de interesse a ser analisada. As análises transversais foram realizadas nos locais de interesse, conforme descrito a seguir.

O diâmetro e a área de referência da artéria coronária foram determinados mediante o cálculo da média entre os diâmetros e as áreas de referência proximal e distal ao segmento em análise, respectivamente. Os diâmetros de referência proximal e distal foram calculados conforme a média entre o maior e o menor eixo da membrana elástica externa em milímetros (mm). As áreas de referência proximal e distal foram determinadas mediante o contorno da membrana elástica externa em milímetros quadrados (mm²).

Os cortes transversais para a determinação do diâmetro e da área de referência do vaso foram selecionados contemplando-se o critério da simetria, ou seja, razão entre o diâmetro menor e o diâmetro maior inferior a 0,7, com o objetivo de obter-se resultados fidedignos e excluir cortes transversais com remodelamento vascular. Quando na presença de ramo lateral maior ou igual a 2,0mm originando-se

distalmente ao corte transversal utilizado para os cálculos do diâmetro e da área de referência proximal, ou um ramo maior que 2,0 mm originando-se proximal ao corte transversal utilizado como referência distal as medidas foram desconsideradas, visando desta forma excluir a interferência da desproporção ou mudança abrupta de calibre da artéria, o que poderia causar distorções e fatores de confusão nas medidas de referência.

Após a localização do corte transversal com o maior índice de remodelamento arterial, denominado corte transversal de interesse (corte transversal 4), e a realização das medidas quantitativas em escala de cinza e da avaliação com Histologia Virtual[®], procedeu-se a avaliação de mais 6 cortes transversais com 5 quadros de diferença, três proximais e três distais ao ponto com o maior índice de remodelamento arterial (Figura 1).

Através da análise ultrassonográfica foram determinadas as seguintes medidas:

- diâmetros de referência proximal e distal da artéria coronária em mm para o cálculo do diâmetro de referência do vaso pela média simples;
- áreas de referência proximal e distal da artéria coronária em mm² para o cálculo da área de referência do vaso pela média simples
- área do vaso nos cortes transversais em mm² para o cálculo do índice de remodelamento do vaso;
- área do lúmen nos cortes transversais em mm²;
- área da placa ateromatosa nos cortes transversais em mm², calculada subtraindo-se a área do vaso pela área da luz arterial; e
- carga de placa nos cortes transversais em porcentagem.

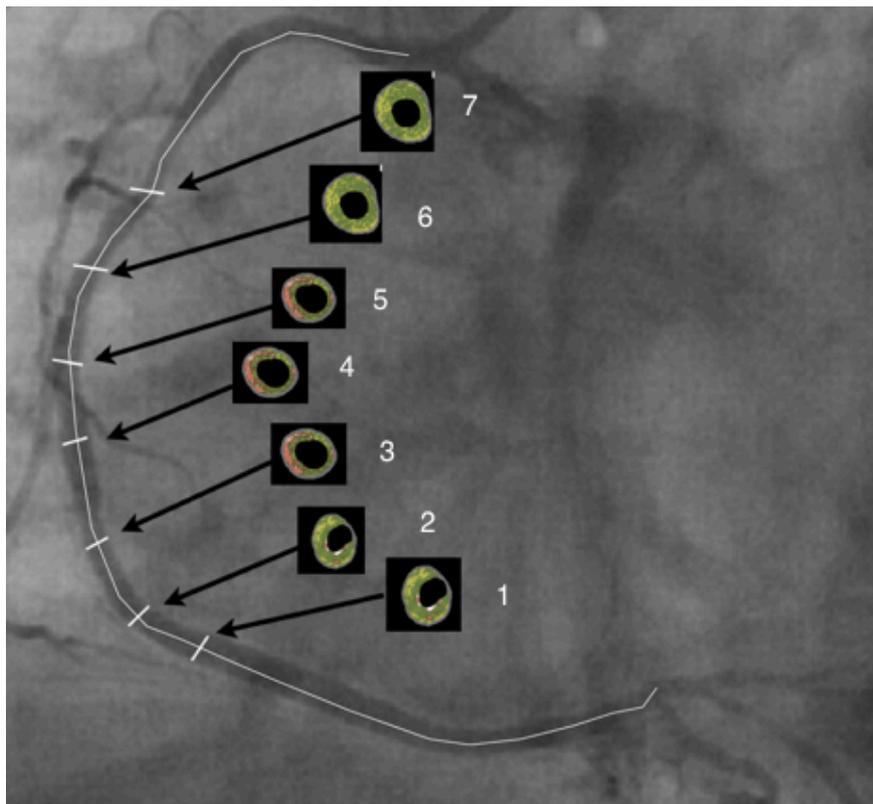


Figura 1: Exemplo esquemático da posição dos cortes das imagens geradas pelo Ultrassom com Histologia Virtual em relação a artéria coronária.

O índice de remodelamento foi calculado através da razão entre a área do vaso no corte transversal analisado e a área de referência do vaso, definindo-se como remodelamento positivo razão $> 1,05$.¹¹⁻¹²

As diferentes composições da placa ateromatosa foram avaliadas e caracterizadas por Histologia Virtual[®], utilizando-se o programa PcVH 2.2 (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA). Para a análise quantitativa da Histologia Virtual[®] o tecido correspondente à placa ateromatosa foi codificado em cores, as quais foram divididas em quatro grupos conforme os componentes principais da placa ateromatosa: verde (fibrótica); verde-amarelo (fibrolipídica), branco (cálcio) e vermelho (núcleo necrótico). Os dados da análise por Histologia Virtual[®] foram relatados em valores absolutos e em porcentagem em relação à área da placa ateromatosa (Figura 2).

Nome do Componente	Area (mm ²)	% da Placa
Fibrose (FT)	8,66	68,0
Fibro-lipídico (FF)	1,63	12,8
Lipídico-Necrótico (NC)	2,31	18,1
Cálcio-Denso (DC)	0,14	1,1
Camada Média	4,01	---

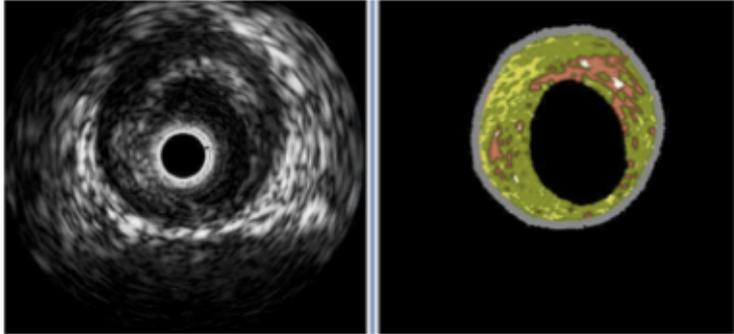


Figura 2: Exemplo de imagem do estudo. O mesmo quadro, à esquerda, o USIC em escala de cinza e a direita, em modo de Histologia Virtual. Acima a quantidade dos componentes da placa (mm² e Porcentagem)

Análise Estatística

Para o cálculo do tamanho da casuística foi usado o programa WINPEPI módulo etcetera versão 2.32. Utilizou-se um coeficiente de correlação de 0,3 com poder do teste de 90% com nível de significância de 0,01 para testar a diferença de zero no teste bicaudal. O tamanho da amostra foi calculado em 159 cortes transversais, ou seja, em torno de 22 pacientes com 7 cortes transversais por paciente.

Os dados das características basais e da análise por ultrassom intracoronário e Histologia Virtual[®] foram tabulados e inseridos na base de dados do programa SPSS versão 18. Os dados quantitativos gaussianos foram descritos por média e desvio-padrão. Na presença de assimetria usamos a mediana, amplitude inter-quartil (P25 a P75) e valores mínimo e máximo. Os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. Para avaliar a correlação entre o índice de remodelamento e os componentes da placa ateromatosa foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman devido à assimetria dos dados.

A variação dos componentes da placa ateromatosa entre os diferentes cortes da artéria coronária foi estudada mediante a análise de variância de medidas repetidas com a utilização do programa SPSS versão 18.0. Os dados foram transformados logaritmicamente antes da análise. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

Resultados

Foram avaliados um total de 113 pacientes, sendo que destes somente 30 pacientes preenchem os critérios de inclusão e não possuíam critérios de exclusão. Dos 30 pacientes incluídos neste estudo, foram avaliados um total de 270 cortes transversais oriundos das imagens de ultrassom intracoronário com Histologia Virtual[®] previamente obtidas, sendo que 60 cortes transversais foram utilizados para o cálculo da área de referência do vaso.

A população estudada apresenta média de idade de 60,8 anos, sendo a maioria do sexo masculino (80%). A apresentação clínica mais frequente foi a angina instável (56,6%). Em relação aos fatores de risco para doença arterial coronariana, 70% dos indivíduos apresentavam hipertensão, 73,3% dislipidemia, 30% diabetes, 60% história familiar de doença arterial coronariana, 53,3% tabagismo e 10% história de infarto agudo do miocárdio. A artéria descendente anterior foi o vaso analisado mais prevalente (43%), seguida da artéria coronária direita (30%) e da artéria circunflexa (27%) (Tabela 1).

As medidas realizadas pelo ultrassom intracoronário em escala de cinza mostraram que a média da área na referência proximal foi de $16,46 \pm 5,17 \text{ mm}^2$, a média da área na referência distal foi de $14,49 \pm 4,85 \text{ mm}^2$, a média da área de referência do vaso foi de $15,45 \pm 4,88 \text{ mm}^2$ e a média do índice de remodelamento no corte transversal de interesse (corte transversal 4) foi de $1,23 \pm 0,10$ (Tabela 2).

Ao analisar quantitativamente os componentes da placa ateromatosa e dispor os resultados em gráficos de acordo com o corte transversal analisado, visualiza-se a representação da quantidade de cada componente da placa ateromatosa ao longo do segmento estudado. O corte transversal número 1 representa o corte mais distal do vaso, enquanto o corte transversal número 7 é o mais proximal. O corte transversal número 4 ou corte transversal de interesse e os cortes transversais de

número 2, 3, 5 e 6 complementam a representação do gráfico para o entendimento quantitativo dos componentes da placa ateromatosa no segmento de artéria coronária estudado.

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes com lesão obstrutiva significativa em artéria coronária pela angiografia quantitativa e submetidos a avaliação com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual[®]. Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, período janeiro de 2007 a janeiro de 2011.

Dados Demográficos	30 pacientes
Idade	60,8 +- 8,8
Sexo masculino	24 (80%)
Apresentação clínica	
angina estável	13 (43,3)
angina instável	17 (56,6)
Fatores de risco para doença arterial coronariana	
hipertensão	21 (70%)
dislipidemia	22 (73,3%)
diabetes	9 (30%)
história familiar	18 (60%)
tabagismo	16 (53,3%)
IAM prévio	3 (10%)
Artéria coronária analisada	
DA	13 (43%)
CX	8(27%)
CD	9(30%)

Tabela 2 - Medidas do vaso dos pacientes com lesão obstrutiva significativa em artéria coronária pela angiografia quantitativa e submetidos a avaliação com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual[®], Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, período janeiro de 2007 a janeiro de 2011.

Medidas do vaso	30 pacientes
Área proximal	16,46 +- 5,17 mm ²
Área média	15,45 +- 4,88 mm ²
Área distal	14,49 +- 4,85 mm ²
Corte transversal de interesse (corte 4)	18,89 +- 5,23 mm ²
Índice de remodelamento	1,23+- 0,10

Observa-se maior quantidade de conteúdo fibrótico seguido de fibrolipídico, núcleo necrótico e cálcio (Figura 3). A análise da variação dos componentes da placa aterosclerótica entre os diferentes cortes da artéria coronária utilizando-se a análise de variância de medidas repetidas evidenciou diferença estatisticamente significativa para todos os componentes da placa aterosclerótica: fibrótico ($p=0,031$), fibrolipídico ($p<0,001$), núcleo necrótico ($p<0,001$) e cálcio ($p<0,001$).

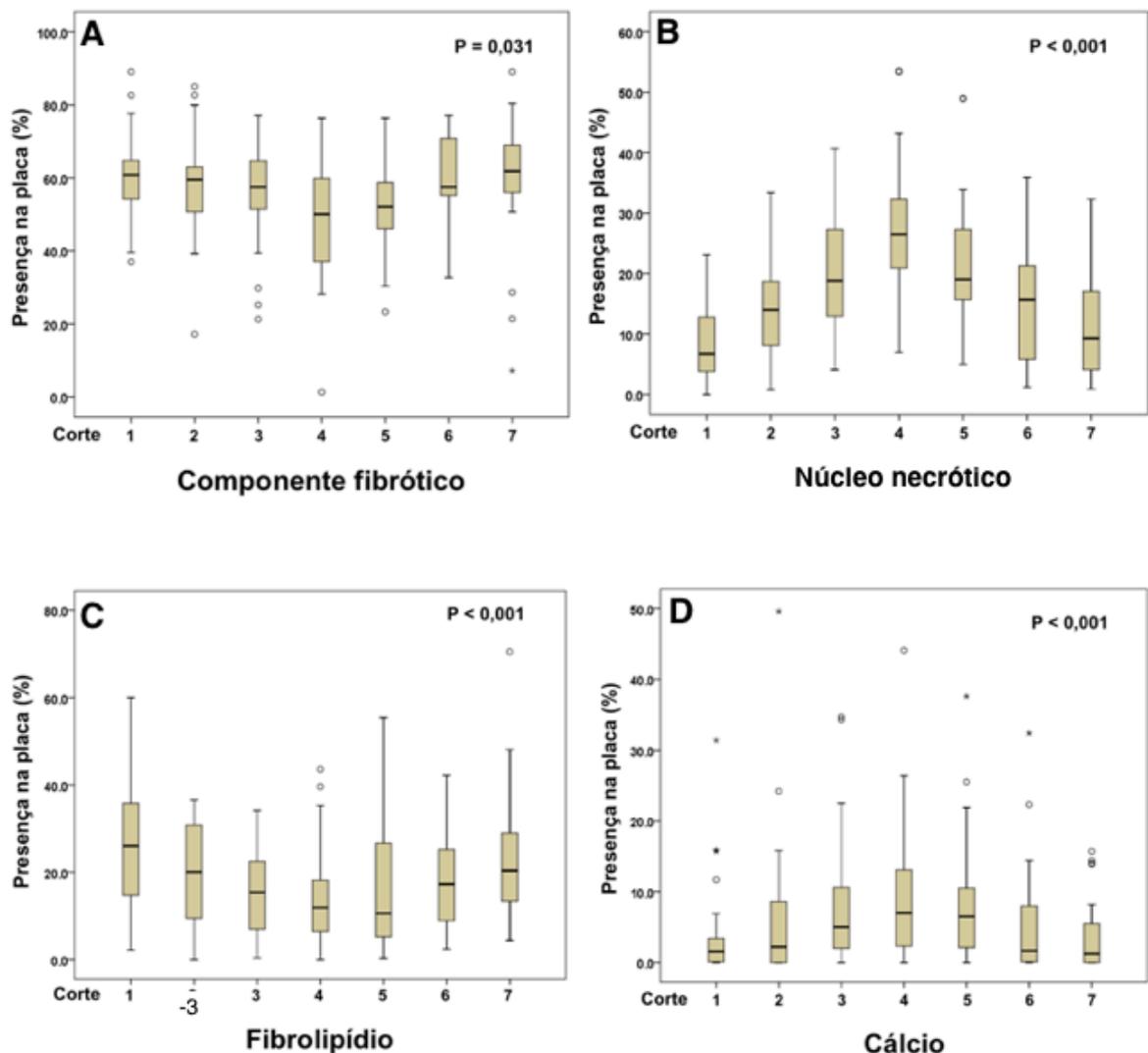


Figura 3: Representação gráfica da porcentagem de cada componente ao longo da placa aterosclerótica, cada número está relacionado ao corte histológico. Em **A** o componente fibrótico, **B** o núcleo necrótico **C** o fibrolipídio e **D** o cálcio Houve variação significativa entre os mesmos componentes entre os diferentes cortes da artéria. Os dados foram transformados logaritmicamente antes da análise.

O conjunto de gráficos, representando a correlação linear (Spearman) entre o índice de remodelamento e cada componente da placa aterosclerótica, demonstra uma correlação positiva do remodelamento arterial coronariano com o núcleo necrótico $r_{(S)} = 0,79$ ($p < 0,001$) e com o cálcio $r_{(S)} = 0,53$ ($p = 0,03$). Por outro lado, houve correlação inversa entre remodelamento arterial e o componente fibrótico $r_{(S)} = -0,48$ ($P = 0,007$), assim como entre remodelamento arterial e o componente fibrolipídico $r_{(S)} = -0,58$ ($p = 0,001$) (Figura 4).

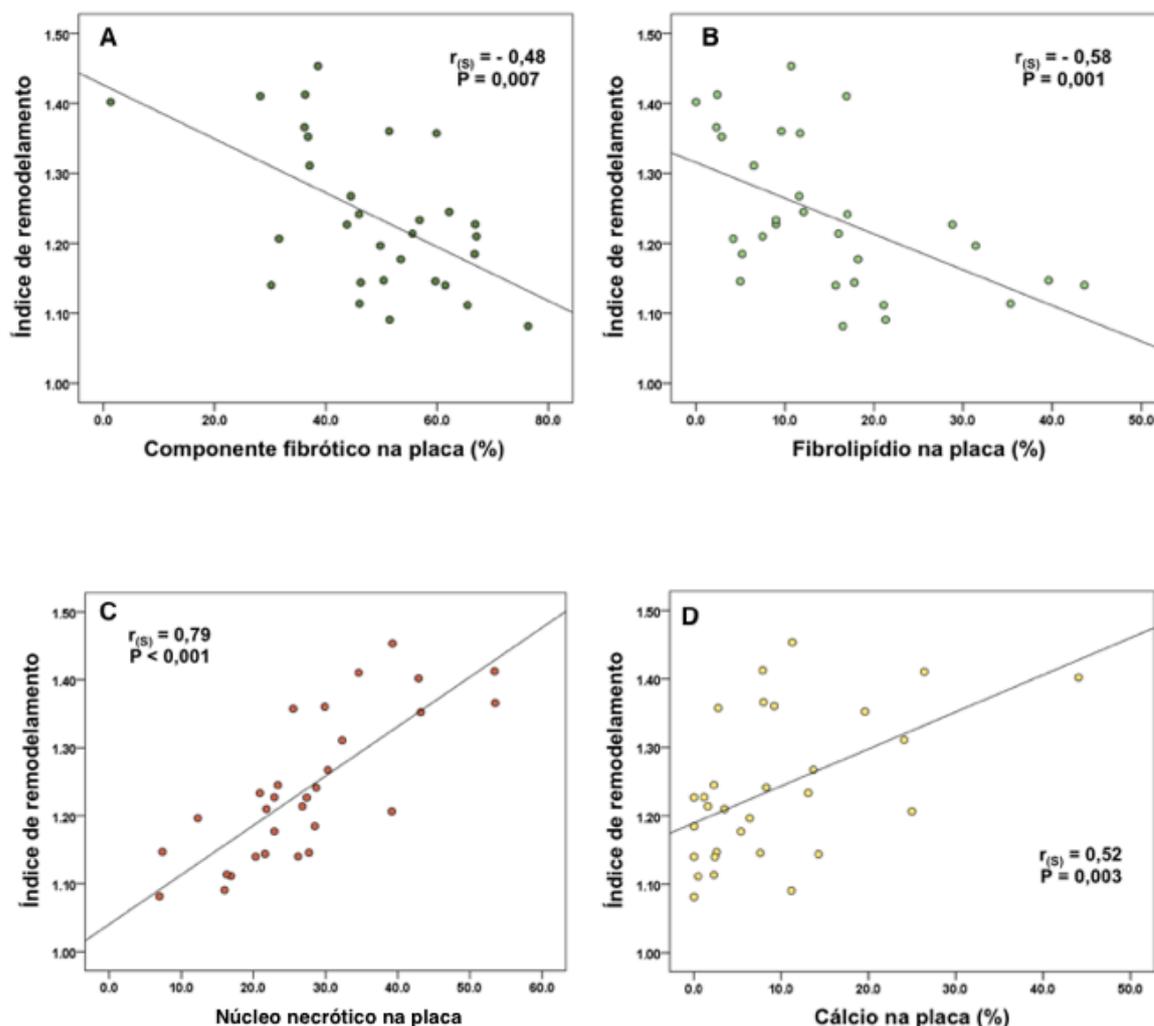


Figura 4: Conjunto de gráficos mostrando a correlação linear (Spearman) entre o Índice de Remodelamento e cada componente da placa. **A** o componente fibrótico, **B** o componente fibrolipídico, **C** o núcleo necrótico e **D** Cálcio. A regressão linear mostra uma relação inversa do remodelamento com o tecido fibroso e do fibrolipídico, e correlação positiva entre o núcleo necrótico e o cálcio ($p < 0,05$).

Discussão

A doença coronária como uma das maiores causas de morbimortalidade é investigada globalmente em busca de uma forma de melhor entendê-la. Quando buscamos na literatura, concluímos que existe certa relação entre o remodelamento vascular e a composição da placa aterosclerótica^{8,9,10,14}. Estudos mostraram a forte relação entre os eventos coronários e os acidentes de placa (erosão ou ruptura). As placas propensas a esses eventos possuem certas características; uma delas é a relação entre os componentes e sua distribuição e a outra é a presença do remodelamento positivo.^{2,9,24,25,26,27}

Para a quantificação do remodelamento arterial foi criado o índice de remodelamento, que é a relação entre a área da região de interesse e a área de referência do vaso¹⁸. Essas medidas são possíveis porque o USIC oferece uma visão de 360 graus das artérias coronárias, diferenciando as várias estruturas do vaso. Estudos de validação *in vitro* mostraram a boa correlação entre imagens geradas pelo ultrassom intracoronário em escala de cinza e amostras histológicas de tecidos³⁰. Entretanto, essa modalidade de imagem não consegue caracterizar e diferenciar de forma precisa os componentes da placa.

A Histologia Virtual[®] constitui um método adjunto de diagnóstico, uma evolução tecnológica do ultrassom intracoronário em escala de cinza. A Histologia Virtual[®] possibilita fornecer informações detalhadas qualitativas e quantitativas sobre a composição da placa aterosclerótica, tendo sido validado através de estudos histológicos de segmentos de artéria coronária.²¹ Esse recurso de imagem vem sendo largamente utilizado na pesquisa clínica, tanto na avaliação da evolução prospectiva de lesões ateroscleróticas³¹, quanto na demonstração da eficácia de novos tratamentos para a doença aterosclerótica³⁰⁻³²

O estudo PROSPECT³¹ avaliou pacientes com eventos cardíacos e placas ateroscleróticas consideradas não culpadas, porém com aspecto vulnerável. Os resultados demonstraram que placas ateroscleróticas com características de vulnerabilidade e consideradas não culpadas não foram associadas de forma significativa a futuros eventos cardiovasculares adversos maiores, ou seja, essas placas ateroscleróticas não são preditoras de eventos. Contudo, neste estudo não foi

avaliada a presença do remodelamento positivo como uma das variáveis preditoras de eventos clínicos ou de vulnerabilidade de placa.

A Histologia Virtual[®] permite estudar a placa ateromatosa *in vivo* em uma população com a presença de remodelamento positivo. Dessa forma, foi possível a realização desse estudo em uma população com média de idade superior a 60 anos, de maioria masculina, com alta prevalência de dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, história familiar de DAC, tabagismo e diabetes, e que na sua maioria se apresentou com angina instável, caracterizando uma população de alto risco.

Em relação aos dados referentes à análise da placa ateromatosa, as correlações do remodelamento arterial positivo com núcleo necrótico e com cálcio foram demonstradas com significância estatística ($r_{(S)} = 0,79$, $p < 0,001$ e $r_{(S)} = 0,53$, $p=0,03$; respectivamente). Além disso, houve correlação inversa estatisticamente significativa entre os componentes fibrótico e fibrolipídico e o remodelamento do vaso ($r_{(S)} = - 0,48$, $p=0,007$ e $r_{(S)} = - 0,58$, $p=0,001$; respectivamente).

Resultados semelhantes foram reportados no estudo de Rodriguez-Granillo et al.³⁵, estudo também retrospectivo e com uma população de 41 pacientes, no qual o índice de remodelamento foi correlacionado com os componentes da placa ateromatosa por Histologia Virtual[®] em artérias coronárias consideradas não culpadas e com estenose não significativa (<50%). A análise por regressão linear evidenciou a existência de relação entre os componentes da placa ateromatosa e o remodelamento da artéria coronária. O tamanho do núcleo necrótico foi significativamente maior nas lesões coronárias com vaso positivamente remodelado ($r = 0.83$ $p < 0.0001$) do que naquele com remodelamento negativo. Houve correlação inversa estatisticamente significativa entre remodelamento positivo e conteúdo fibrótico ($r = -0.45$ $p = 0.003$). Além disso, as placas ateromatosas nos vasos positivamente remodelados tinham uma morfologia mais compatível com placa vulnerável, sendo que 56% delas apresentavam uma fina capa fibrótica, enquanto no remodelamento negativo as placas ateromatosas possuíam uma aparência mais estável, onde 64% tinham espessamento patológico da íntima sem nenhuma evidência de fibroateroma com capa fibrótica fina.

Contudo, apesar de alguns resultados semelhantes, este estudo e o de Rodriguez-Granillo³⁵ apresentam várias diferenças na metodologia e na seleção de pacientes e da lesão-alvo que constituem um diferencial importante entre ambos os estudos. Em nossa análise, que tem como objetivo estudar o remodelamento arterial

coronariano, o ponto de partida foi a busca do ponto de maior remodelamento positivo e não o ponto de maior estenose, como no estudo de Rodriguez-Granillo e colaboradores. Outra diferença relevante na metodologia foi a realização da análise completa de um segmento de artéria coronária de extensão pré-definida em nosso estudo, o que possibilitou a análise intracortes da variação dos componentes da placa ateromatosa nos segmentos de artérias coronárias estudados, enquanto Rodriguez-Granillo e colaboradores realizaram apenas análises pontuais. Quanto à seleção da lesão-alvo, nosso estudo analisou lesões com obstrução significativa (>50%) em artérias coronárias consideradas culpadas pelo evento cardiovascular, ao passo que Rodriguez-Granillo e colaboradores estudaram lesões obstrutivas não significativas em artérias coronárias não culpadas. Portanto, ambos os estudos avaliaram perfis opostos de lesão-alvo e de pacientes, onde este estudo analisou pacientes apresentando lesões com características predominantemente instáveis, enquanto o de Rodriguez-Granillo estudou pacientes apresentando lesões com características estáveis.

Neste estudo, a análise dos diferentes componentes da placa ateromatosa e de sua variação intracortes nos segmentos de artérias coronárias estudados evidenciou diferença estatisticamente significativa na variação dos componentes da placa ateromatosa nos vários cortes estudados (fibrótico $p=0,031$, fibrolipídico $p<0,001$, núcleo necrótico $p<0,001$ e cálcio $p<0,001$), corroborando a existência de uma variabilidade de componentes ao longo de uma mesma placa ateromatosa, onde o núcleo necrótico e cálcio se concentram em segmentos com maior remodelamento positivo, enquanto os componentes fibróticos e fibrolipídicos se concentram em segmentos com menor ou sem remodelamento positivo.

A associação entre remodelamento arterial positivo e núcleo necrótico encontrada neste estudo ressalta a interação entre os componentes anatômicos e histológicos envolvidos na doença arterial coronariana. O núcleo necrótico tem importante papel na liberação de metaloproteinases, um grupo de enzimas proteolíticas que podem degradar e calcificar a elastina, a qual é uma proteína responsável pela elasticidade e resistência dos vasos arteriais.^{36,37} Portanto, esta pode ser uma possível explicação fisiopatológica para justificar a correlação entre núcleo necrótico e o remodelamento vascular positivo como uma relação de causa-efeito. Além da correlação com núcleo necrótico, houve também correlação entre remodelamento arterial e o cálcio, reforçando ainda mais o papel das

metaloproteinases no desarranjo estrutural, com a conseqüente calcificação do vaso.³⁸

Os resultados da análise de regressão linear entre o índice de remodelamento arterial e a quantidade de núcleo necrótico, obtidos neste estudo, vêm ao encontro das séries de estudos anatomopatológicos que mostraram associação entre placas rotas ou erodidas e presença do remodelamento arterial em pacientes que foram a óbito por síndrome coronária aguda.^{39,40} Portanto, fica demonstrada a importância do profundo conhecimento das características e dos componentes da placa ateromatosa para compreender melhor a sua evolução, que se traduz em eventos clínicos, assim como para amplificar a detecção de placas vulneráveis. Nesse sentido, a pesquisa de remodelamento arterial positivo e de cálcio, identificados neste estudo como associados à presença do núcleo necrótico – o qual constitui o principal componente de uma placa vulnerável – pode ser uma ferramenta útil para a detecção de placas instáveis ou vulneráveis previamente à sua instabilização e repercussão clínica.

Limitações

Este estudo tem como principais limitações: (1) a avaliação retrospectiva, (2) a dificuldade em encontrar um segmento de artéria coronária totalmente sadio como segmento de referência do vaso devido à natureza da apresentação da doença arterial coronariana e (3) o tamanho da casuística que, apesar de modesta, foi suficiente para demonstrar correlações com significância estatística.

Conclusões

O remodelamento positivo da artéria coronária está associado à presença de cálcio e do núcleo necrótico, o qual caracteriza placas ateromatosas instáveis ou vulneráveis. Portanto, a pesquisa de remodelamento arterial positivo e cálcio pode ser uma ferramenta útil para a detecção de placas instáveis ou vulneráveis previamente à sua instabilização e repercussão clínica.

Referências

1. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation*. 1985; 71: 699-708.
2. Davies MJ, Thomas AC, et al. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Brit Heart J*. 1985; 53: 363-73.
3. Farb A, Tang AL, et al. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1701–9.
4. Burke AP, Farb A, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276–82
5. Virmani R, Kolodgie FD, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–75
6. Kolodgie FD, Burke AP, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:285–92
7. Kragel AH, Gertz SD, et al. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:801-4.
8. Pasterkamp G, Schoneveld AH, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:655 – 662.
9. Mintz GS, Kent KM, et al. Contribution of in-adequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1791–8.
10. Birnbaum Y, Fishbein MC, et al. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1149–64.
11. Pasterkamp G, Borst C. Remodeling of De Novo Atherosclerotic Lesions in Femoral Arteries: Impact on Mechanism of Balloon Angioplasty. *JACC* Vol. 26, No. 2 August 1995:422-8

12. Schoenhagen P, Ziada KM, Arterial Remodeling and Coronary Artery Disease: The Concept of “Dilated” Versus “Obstructive” Coronary Atherosclerosis Vol. 38, No. 2, 2001: 297-306.
13. Nakamura M, Nishikawa H, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:63–9.
14. Hartmann M, Von Birgelen C, et al. Relation between baseline plaque burden and subsequent remodelling of atherosclerotic left main coronary arteries: a serial intravascular ultrasound study with long-term (> or =12 months) follow-up. *Eur Heart J* 2006;27:1778–84.
15. Von Birgelen C, Hartmann M, 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;47:1363–8.
16. Glagov AS, Weisenberg E, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371–1375.
17. Bezerra HG, Higuchi ML, et al. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol.* 2001; 10: 189-96
18. Von Birgelen C, Klinkhart W, et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1864–70.
19. Paul Schoenhagen, Khaled M, et al. Extent and Direction of Arterial Remodeling in Stable Versus Unstable Coronary Syndromes: An Intravascular Ultrasound Study *Circulation* 2000;101;598-603
20. Takimura CK, Lemos PA. Preditores Geométricos Angiográficos de Infarto do Miocárdio não são associados com marcadores ultrassonográficos de infarto agudo do Miocárdio de Vulnerabilidade da Placa. *Arq. Bras. de Car* 2006;87:99-105.
21. Nair A, Kuban BD, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2200-6.
22. Nasu K, Tsuchikane E, et al. Accuracy of In Vivo Coronary Plaque Morphology Assessment A Validation Study of In Vivo Virtual Histology Compared With In Vitro Histopathology *JACC* Vol. 47, No. 12, 2006 June 20, 2006:2405–12.
23. Mintz, GS, et al., American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of

Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(5): p. 1478-92.

24. Ward RM, Pasterkamp G, et al. Arterial Remodeling Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation*. 2000;102:1186-1191
25. Tauth J, Pinnow E, et al. Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:1352–5.
26. Weissman NJ, Sheris SJ, et al. Intravascular ultrasonic analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling *Am J Cardiol*.1999;84:1,1;37–40.
27. Fuesl RT, Kranenberg E, et al. Vascular remodeling in atherosclerotic coronary arteries is affected by plaque composition. *Coron Artery Dis* 2001;12:91–7.
28. Tobis JM, Mallery JA, et al. Intravascular ultrasound cross-sectional arterial imaging before and after balloon angioplasty in vitro. *Circulation*1989;80:873–82.
29. Mintz GS, Painter JA, et al. Atherosclerosis in angiographically “normal” coronary artery reference segments: An intravascular ultrasound study with clinical correlations *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jun;25(7):1479-85.
30. Nishimura RA, Edwards WD, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145–54.
31. Gregg W. Stone, Akiko Maehara, et al. PROSPECT Investigators A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis *N Engl J Med* 2011;364:226-35
32. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172–1182.
33. Toi T, Taguchi I, 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.
34. Hong MK, Park DW, et al. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:679–688
35. Rodriguez-Granillo G A, Serruys P W, et al. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart* 2006;92:388–391.

36. Loftus IA, Naylor AR, et al. Increased Matrix Metalloproteinase-9 Activity in Unstable Carotid Plaques. A Potential Role in Acute Plaque Disruption. *Stroke*. 2000; 31: 40-47
37. Berliner JA, Navab M, et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, Inflammation, and Genetics. *Circulation*. 1995; 91: 2488-2496
38. Irwin CL, Guzman RJ. Matrix metalloproteinases in medial arterial calcification: potential mechanisms and actions. *Vascular*. 2009 17 Suppl 1:S40-4.
39. Varnava AM, Mills PG, et al. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939 – 943.
40. Davies MJ, Richardson PD, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377–81.

**ASSOCIATION BETWEEN VASCULAR REMODELING AND
NECROTIC CORE IN CORONARY ARTERIES: VIRTUAL
HISTOLOGY INTRAVASCULAR ULTRASOUND ANALYSIS**

TAMMUZ FATTAH

2012

SUMMARY

Introduction: Acute coronary syndrome has major social and economic impact and is associated with unstable coronary plaques. Pathological studies suggest the association of plaques with positive remodeling. The identification and characterization of atheromatous plaques at the sites of arterial remodeling is crucial to the understanding of coronary disease, as the identification of positive remodeling can serve as a method of evaluation for the identification of unstable plaques.

Objectives: Primary: To evaluate the correlation between positive vascular remodeling and necrotic core in atheromatous plaques in coronary arteries. Secondary: To evaluate the correlation between positive remodeling with the other components of the atheromatous plaque in coronary arteries.

Methods: 270 cross-sections derived from intracoronary ultrasound images with Virtual Histology® or intracoronary ultrasound radiofrequency previously obtained from 30 patients who had suspected coronary artery disease and the presence of positive remodeling in coronary arteries identified by means of intracoronary ultrasound. The different compositions of the atheromatous plaque were assessed and characterized by virtual histology. The remodeling index was calculated as the ratio of the vessel area in the cross-section analysis and the reference area of the vessel, positive remodeling was defined as having a ratio > 1.05. The cross-section with the highest rate of arterial remodeling has been termed as “cross-section of interest” (cross section 4).

Results: Mean age was 60.8 years and 80% were male. Unstable angina was the most frequent clinical presentation (56.6%). The most prevalent vessel analysed was the left anterior descending artery (43%), followed by the right coronary artery (30%) and the circumflex artery (27%).

The average area at the proximal reference was 16.46 +/- 5.17 mm², the average area of the distal reference was 14.49 +/- 4.85 mm², the average area of the reference vessel was 15,45 +/- 4.88 mm² and the average rate of

remodeling in the “cross-section of interest” (cross section 4) was 1.23 ± 0.10 .

The analysis of variance for repeated measures revealed a significant difference in all the components of the atheromatous plaque: fibrotic ($p = 0.031$), fibrofatty ($p < 0.001$), necrotic core ($p < 0.001$) and calcium ($p < 0.001$). The linear correlation (Spearman) between the remodeling index and each component of the atheromatous plaque showed positive correlation of coronary artery remodeling with necrotic core $r_{(S)} = 0.79$ ($p < 0.001$) and with calcium $r_{(S)} = 0.53$ ($p = 0.03$). Moreover, there was an inverse correlation between arterial remodeling and fibrous component $r_{(S)} = -0.48$ ($p = 0.007$) and between arterial remodeling and component fibrofatty $r_{(S)} = -0.58$ ($p = 0.001$).

Conclusions: Positive remodeling of the coronary artery is associated with the presence of calcium and necrotic core, which characterizes unstable or vulnerable atheromatous plaques. Therefore, the research of positive arterial remodeling and calcium can be a useful tool for the detection of unstable or vulnerable plaques before they became unstable and the clinical consequences of this.

Key words: Vascular remodeling. Vulnerability. Atheromatous plaque. Virtual Histology

Acute coronary syndromes present clinically as unstable angina, acute myocardial infarction and sudden death. Various series of studies have shown the strong association of these syndromes with rupture or erosion of atheromatous plaque, thereby exposing the interior contents which results in thrombus formation and, consequently, acute vessel occlusion.¹⁻³

The main histological characteristic of unstable coronary plaque is the presence of a large lipid content juxtaposed to the lumen covered by a thin fibrotic layer.⁴⁻⁷ Another feature of unstable coronary plaque is the presence of positive remodeling of the coronary artery, which may be defined as the increasing of the diameter of the vessel at the site of atheromatous lesion and which is associated with cardiovascular events in pathological studies.⁸⁻¹²

Currently available data on the association between the characteristics of atheromatous plaque and the pattern of vascular remodeling have not been

sufficiently studied and the results of some studies are conflicting. The main theory is that positive remodeling usually occurs in early lesions, to maintain the diameter of the lumen despite the accumulation of atheromatous plaque.¹⁶⁻¹⁷

Studies using histological cuts and intracoronary ultrasound have shown that the pathophysiological role of arterial remodeling may be more complex than a mere process of compensation, there is a strong association between arterial vascular remodeling, the local inflammatory response and plaque vulnerability.¹⁸⁻²⁰

The intracoronary ultrasound gray scale is a tool that aids in the diagnosis of coronary disease. The images are very useful for characterizing the extent, distribution and morphology of *in vivo* atheromatous plaques as well as the vessel walls²¹. However, this method can not adequately differentiate the contents of the atheromatous plaque. Virtual Histology® or intracoronary radiofrequency is an auxiliary tool that transforms intracoronary ultrasound signals into ultrasound waves captured in color images that distinguish the components of atheromatous plaque.²²

This study aims to correlate the presence of positive remodeling in coronary arteries with greater amount of necrotic core and other components of the atheromatous plaque through evaluation by intracoronary ultrasound radiofrequency (Virtual Histology®).

Methods

Population

Male and female patients aged above 18 years, with significant stenosis in coronary artery (> 50%) by quantitative angiography and underwent evaluation with intracoronary ultrasound and Virtual Histology® from January 2007 to January 2011, as clinically indicated.

The study was performed in the Catheterization Lab at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre and was approved by the Ethics Committee of the Hospital, which is in accordance with the Declaration of Helsinki for human research.

Study Design

Cross-sectional, retrospective study.

Inclusion Criteria

Patients of both sexes, >18 years, who met all the following criteria were included in this analysis:

- Cardiac catheterization with significant stenosis in coronary artery (> 50%);
- Having had a intracoronary ultrasound Virtual Histology®;
- Presence of positive remodeling during the analysis of intracoronary ultrasound grayscale; and;
- Availability of clinical information and demographic data in the hospital records.

Exclusion criteria

Patients who met at least one of the following criteria were excluded from this study:

- Ultrasound image in grayscale and / or Virtual Histology® unsuitable for analysis;
- Inability to obtain clinical and demographic data, both through medical records or phone call;
- Stent in the studied vessel;

- Bypass grafts or left internal thoracic artery as a target vessel;
- Ostial lesion in left main coronary artery or right coronary target lesion;
- Presence of major side branch or equal to 2.0mm originating from the vessel segment analysis;
- Cardiogenic shock or severe systemic disease; and
- Acute myocardial infarction.

Data Collection

After reviewing the intracoronary ultrasound record book of the Catheterization Lab at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre 113 patients with coronary artery disease who underwent study with intracoronary ultrasound and Virtual Histology® between January 2007 and January 2011 were selected.

Through hospital records and phone calls, the following variables were collected: age, sex, risk factors, clinical syndrome of presentation. The eligible cases were enrolled in the study. Information that could identify the patients was kept strictly confidential, since patients were identified with unique identification codes.

The analysis of intracoronary ultrasound with Virtual® Histology was performed according to the consensus of experts from the American College of Cardiology Clinic on Standards for Acquisition Measurement and Reporting of Studies of Intracoronary Ultrasound.²³ The analyzer was an interventional cardiologist physician with extensive experience in intracoronary ultrasound and Virtual Histology®, who was blinded to the clinical characteristics of patients and the indications for the exam.

The ultrasound images to grayscale and Virtual Histology® of 113 patients which were archived on DVD media were analysis after opening the image files on the workstation console of the intracoronary ultrasound equipment: Volcano S5™

The sequence of images to be analysis was chosen with the help of reconstruction in longitudinal axis of the gray scale, delimiting the region of interest to be analysed. The transversal analysis was performed on areas of interest, as described below.

The diameter and the reference area of the coronary artery were determined by calculating the average of the diameters and areas of the proximal and distal reference segment analysis, respectively. The diameters of the proximal and distal reference were calculated as the average between the major and the minor axis of the external elastic membrane in millimeters (mm). The areas of the proximal and distal reference were determined by the contour of the external elastic membrane in square millimeters (mm²).

The cross sections to determine the diameter and area of reference vessel sections were selected considering the criteria of symmetry, i.e., the ratio between the largest and smallest diameter < 0.7 , with the goal of obtaining reliable results and exclude cross sections with vascular remodeling.

In the presence of a lateral branch greater than or equal to 2.0mm originating distally from the cross section used for the calculation of the diameter and proximal reference area, or a branch greater than 2.0 mm originating from the proximal cross section using as distal reference, the measurements were disregarded, thus aiming to exclude the interference of imbalance or abrupt change in the caliber of the artery, which could cause distortion and confusing factors in the reference measurements.

After the location of the cross section with the highest rate of arterial remodeling, termed cross-section of interest (cross section 4), and the realization of quantitative measures in grayscale and evaluation Virtual Histology®, followed by the evaluation of 6 more cross-sections 5 frames apart, three proximal and three distal to the point with the highest rate of arterial remodeling (Figure 1).

The following measurements were determined by ultrasound examination:

- reference diameters of the proximal and distal coronary artery in mm for calculating the reference diameter of the vessel by simple average;
- proximal and distal reference area of the coronary artery in mm^2 for calculating the reference area of the vessel by simple average
- Vessel area in cross sections in mm^2 for the calculating the index of vessel remodeling;
- luminal area in cross sections in mm^2 ;
- Atheromatous plaque area in mm^2 in cross sections, calculated by subtracting the vessel area by the luminal area; and
- plaque burden in the cross sections.

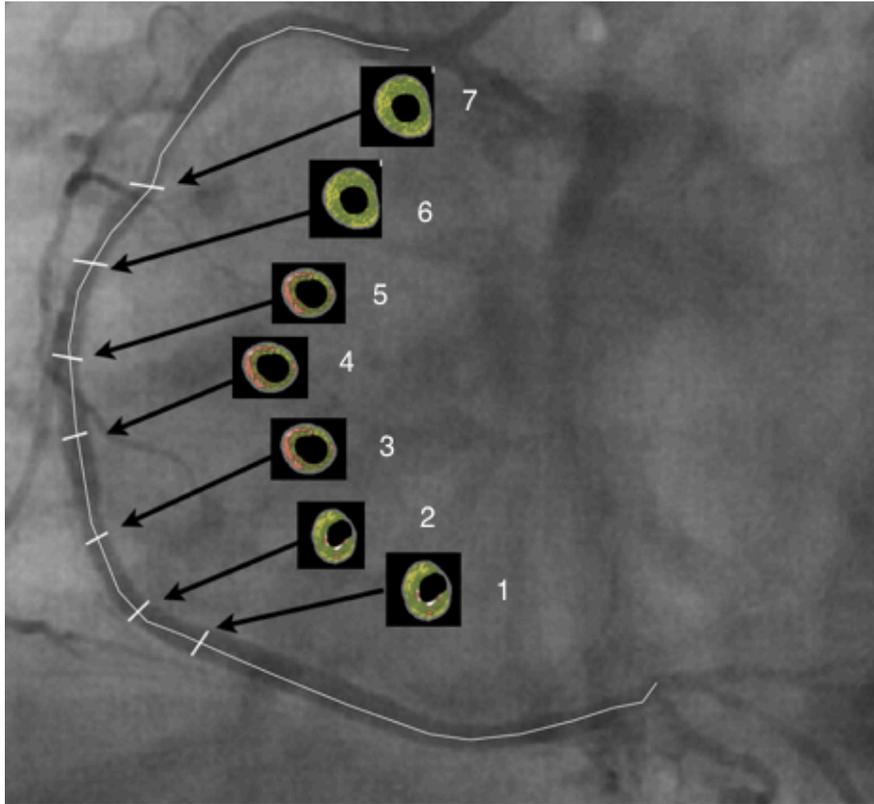


Figure 1: Schematic example of the position of image cuts generated by the ultrasound with Virtual Histology® in relation to the coronary artery.

The remodeling index was calculated as the ratio of the vessel area in the cross section analysis and the reference area of the vessel, being defined as positive remodeling reason > 1.05 .¹¹⁻¹²

The different compositions of the atheromatous plaque were assessed and characterized by Virtual Histology®, using the PcVH 2.2 program (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, CA, USA). For Virtual Histology® quantitative analysis of the tissue corresponding to atheromatous plaque was color-coded, which were divided into four groups as major components of the atheromatous plaque: Green (fibrotic); yellow-green (fibrofatty), white (calcium) and red (necrotic core). Virtual Histology® data analysis was reported as absolute values and as a percentage relative to the area of atheromatous plaque (Figure 2).

Nome do Componente	Area (mm ²)	% da Placa
Fibrose (FT)	8,66	68,0
Fibro-lipídico (FF)	1,63	12,8
Lipídico-Necrótico (NC)	2,31	18,1
Cálcio-Denso (DC)	0,14	1,1
Camada Média	4,01	---

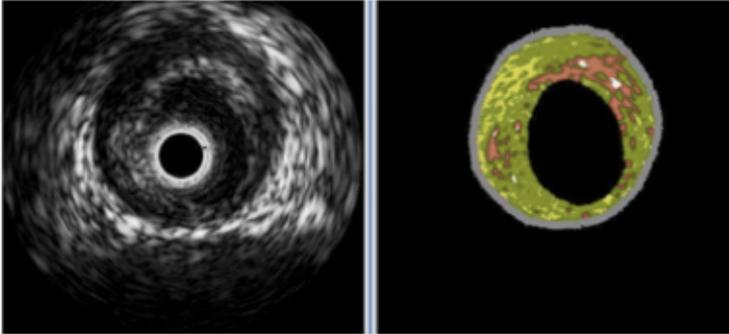


Figure 2: Sample image of the study. Both images are the same, on the left, IVUS grayscale and on the right Virtual Histology mode. The upper image shows the amount of plaque components (mm² and Percentage)

Statistical Analysis

To calculate the size of the sample, the WINPEPI module etcetera version 2.32. program was used. A correlation coefficient of 0.3 with a power of test 90% with a significance level of 0.01 was used to test the difference of zero in two-tailed test. The sample size was calculated on 159 cross-sections, ie, approximately 22 patients with 7 cross sections per patient.

Data of baseline characteristics and analysis by intracoronary ultrasound and Virtual Histology® were tabulated and entered into the SPSS version 18 tdatabase. Gaussian Quantitative data was described by mean and standard deviation. In the presence of asymmetry the median, interquartile range (P25 to P75) and minimum and maximum values were used. Categorical data is presented as counts and percentages. To evaluate the correlation between the remodeling index and the components of the atheromatous plaque Spearman

correlation coefficient was used due to the asymmetry of the data.

The variation of the components of the atheromatous plaque between different sections of the coronary artery was studied by analysis of variance for repeated measures using the SPSS version 18.0 program. The data were logarithmically transformed before analysis. The level of significance was set at $\alpha = 0.05$.

Results

A total of 113 patients were evaluated, and of these only 30 patients fulfilled the inclusion criteria and had no exclusion criteria. Of the 30 patients included in this study, a total of 270 previously obtained cross section images derived from intracoronary ultrasound with Virtual Histology® were evaluated, and 60 cross-sections were used to calculate the reference area of the vessel.

The study population has an average age of 60.8 years, the majority being male (80%). The most frequent clinical presentation was unstable angina (56.6%). In relation to risk factors for coronary artery disease, 70% of subjects had hypertension, 73.3% dyslipidemia, 30% diabetes, 60% family history of coronary artery disease, 53.3% smoking and 10% had a history of acute myocardial infarction. The left anterior descending artery, was the most prevalent vessel analysed (43%), followed by the right coronary artery (30%) and the circumflex artery (27%) (Table 1)

The measurements obtained by intracoronary ultrasound grayscale showed that the average area at the proximal reference was $16.46 \pm 5.17 \text{ mm}^2$, the average area of the distal reference was $14.49 \pm 4.85 \text{ mm}^2$, the average area of the reference vessel was $15.45 \pm 4.88 \text{ mm}^2$, the average rate of remodeling of cross-section of interest (cross section 4) was 1.23 ± 0.10 (Table 2)

To quantitatively analyse the components of the atheromatous plaque and display the results in graphs according to the cross-section analysed, the representation of the amount of each component of the atheromatous plaque along the segment studied was displayed. Cross section number 1 represents the most distal section of the vessel, while cross section number 7 is the most

proximal. Cross-section number 4 (cross-section of interest) and cross sections 2, 3, 5 and 6 complement the graphic representation for the quantitative understanding of the components of the atheromatous plaque in the coronary artery segment studied.

Table 1 - Demographic data of patients with significant stenosis in the coronary artery by quantitative angiography and who underwent evaluation with intracoronary ultrasound and Virtual Histology®. Hemodynamics Unit of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, between January 2007 to January 2011.

Demographic Data	30 patients
Age	60,8 +- 8,8
Male	24 (80%)
Clinical presentation	
stable angina	13 (43,3)
unstable angina	17 (56,6)
Risk factors for coronary artery disease	
Hypertension	21 (70%)
Dyslipidemia	22 (73,3%)
Diabetes	9 (30%)
Family history	18 (60%)
Smoking	16 (53,3%)
Previous AMI	3 (10%)
Coronary artery analysis	
Left anterior descending	13 (43%)
Left circumflex	8(27%)
Right coronary	9(30%)

Table 2 – Measurements of patients' vessels with significant stenosis in the coronary artery by quantitative angiography and who underwent evaluation with intracoronary ultrasound and Virtual Histology®. Hemodynamics Unit of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, between January 2007 to January 2011.

Vessel Measurements	30 patients
Proximal area	16,46 +- 5,17 mm ²
Average area	15,45 +- 4,88 mm ²
Distal area	14,49 +- 4,85 mm ²
Cross-section of interest (cross section 4).	18,89 +- 5,23 mm ²
Remodeling index	1,23+- 0,10

A high quantity of fibrous content was observed, followed by fibrofatty, calcium and necrotic core (Figure 3). The analysis of the component variation of the atheromatous plaque between the different sections of the coronary artery using the repeated measures analysis of variance revealed no statistically significant difference for all the components of the atheromatous plaque: fibrotic ($p = 0.031$), fibrofatty ($p < 0.001$), necrotic core ($p < 0.001$) and calcium ($p < 0.001$).

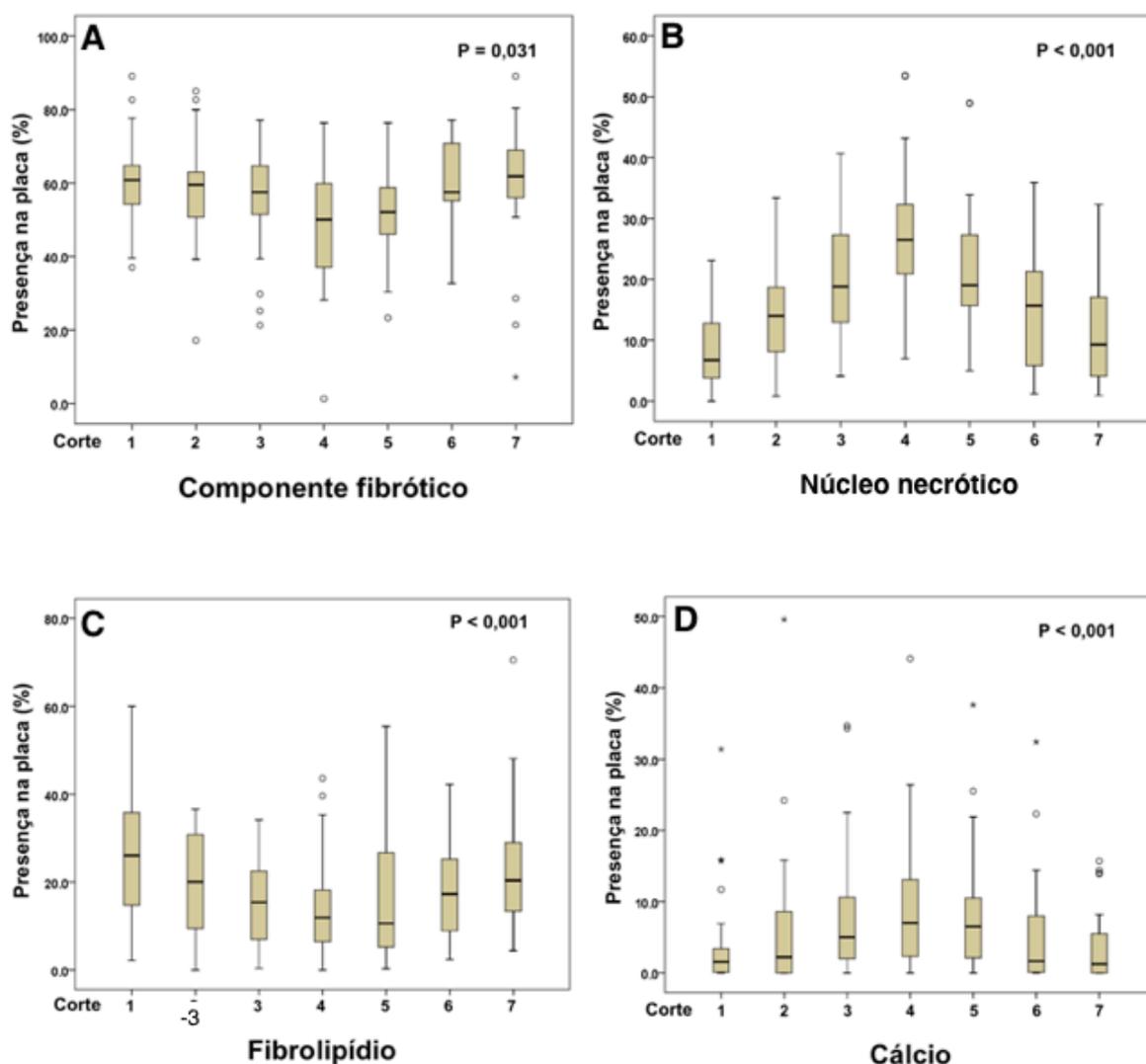


Figure 3: Graphic representation of the percentage of each component along the atherosclerotic plaque, each number is related to the histological section. In A is the fibrotic component, in B the necrotic core, in C fibrolipid and in D calcium. There was a significant variation among the same components between different sections of the artery. The data were logarithmically transformed before analysis.

The set of graphs representing the linear correlation (Spearman) between the index of remodeling and each component of the atheromatous plaque demonstrates a positive correlation of coronary arterial remodeling with necrotic core $r_{(S)} = 0.79$ ($p < 0.001$) and calcium $r_{(S)} = 0.53$ ($p = 0.03$). Moreover, there was an inverse correlation between arterial remodeling and fibrotic component $r_{(S)} = -0.48$ ($p = 0.007$) and between arterial remodeling and fibrofatty component $r_{(S)} = -0.58$ ($p = 0.001$) (Figure 4).

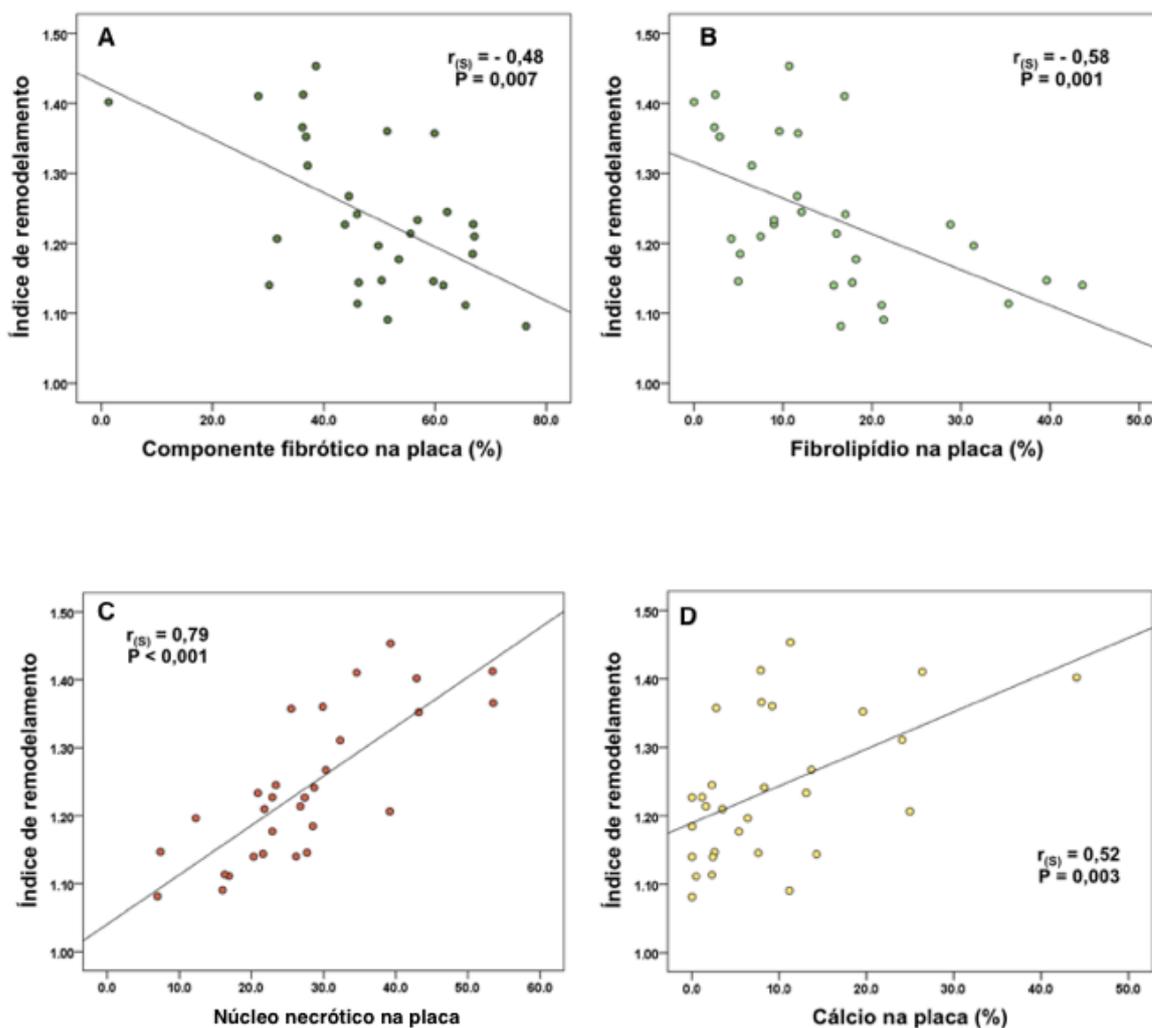


Figure 4: A set of charts showing the linear correlation (Spearman) between the Remodeling Index and each component of the plaque. A: fibrotic component, B: fibro-fatty component, C: necrotic core, and D: Calcium. The linear regression shows an inverse relationship with the fibrous tissue remodeling and fibrofatty, and a positive correlation between the necrotic core and calcium ($p < 0.05$).

Discussion

Coronary heart disease as a major cause of morbidity and mortality globally is investigated in the search for a way to better understand it. When we look at the literature, we conclude that there is some relationship between vascular remodeling and atheromatous plaque composition^{8,9,10,14}. Studies have shown a strong relationship between coronary events and plaque accidents (erosion or rupture). The plaques which are prone to these events have certain characteristics; one of which is the relationship between components and their distribution and the other is the presence of positive remodeling.^{2,9,24,25,26,27}

To quantify the arterial remodelling and remodelling index, which is the ratio between the area of the region of interest and the reference area vessel¹⁸, was created. These measurements are possible because the IVUS offers a 360 degree view of the coronary arteries, differentiating the various structures of the vessel. Validation studies in vitro showed a good correlation between images generated by intracoronary ultrasound grayscale and histological samples of the tissues³⁰. However, this imaging modality cannot accurately characterize or differentiate plaque components.

Virtual Histology® is an adjunct diagnostic method, a technological evolution of intracoronary ultrasound grayscale. Virtual Histology® provides detailed qualitative and quantitative information about the composition of atheromatous plaque and has been validated by histological studies of segments of coronary artery.²¹ This image resource is being used extensively in clinical research, both in the evaluation of prospective development of atherosclerotic lesions³¹, and the demonstration of efficacy of new treatments for the atherosclerotic disease³⁰⁻³²

The PROSPECT³¹ study evaluated patients with cardiac events and atheromatous plaques considered not to be the culprit, but with vulnerable aspect. The results demonstrated that atheromatous plaques with characteristics of vulnerability and considered not to be the culprit and were not significantly associated with future major adverse cardiovascular events, that is to say, these atheromatous plaques are not predictive of events. However, this study did not

evaluate the presence of positive remodeling as one of the predictor variables of clinical events or plaque vulnerability.

Virtual Histology® allows the study of atherosclerotic plaque *in vivo* within a population with the presence of positive remodeling. Therefore, it was possible to conduct this trial in a population with an average age over 60 years, mostly male, with high prevalence of dyslipidemia, systemic hypertension, family history of CAD, smoking, and diabetes, the majority of which presented with unstable angina, characterising a high-risk population.

Regarding the data on the analysis of atherosclerotic plaque, the correlations of positive arterial remodeling with necrotic core and calcium were demonstrated with statistical significance ($r_{(s)} = 0.79$, $p < 0.001$ and $r_{(s)} = 0.53$, $p = 0.03$, respectively). In addition, there were statistically significant inverse correlation between fibrotic and fibrofatty components and vessel remodeling ($r_{(s)} = -0.48$, $p = 0.007$ and $r_{(s)} = -0.58$, $p = 0.001$, respectively).

Similar results were reported in the study by Rodriguez-Granillo et al.³⁵, this study was also retrospective and with a population of 41 patients, in which the remodeling index was correlated with the components of atherosclerotic plaque by Virtual Histology® in coronary arteries considered not to be the culprit and no significant stenosis (<50%). The linear regression analysis showed the existence of a relationship between the components of atherosclerotic plaque and coronary artery remodeling.

The size of the necrotic core was significantly higher in coronary lesions with positively remodeled vessel ($r = 0.83$ $p < 0.0001$) than those with negative remodeling. There was a statistically significant inverse correlation between positive remodeling and fibrotic content ($r = -0.45$ $p = 0.003$). Furthermore, the atherosclerotic plaques in the positive remodeling vessels had a more vulnerable morphology with vulnerable plaque, with 56% of them having a thin fibrous cap, whereas, the negative remodeling atherosclerotic plaques had a more stable appearance, where 64% had pathological thickness of the intima with no evidence of fibroatheroma with thin fibrous cap.

present several differences in methodology and patient selection and target lesion, which is an important difference between both studies. In our analysis, which aims to study coronary arterial remodeling, the starting point was

the search for the point of maximum positive remodeling and not the point of greatest stenosis, as in the study of Rodriguez-Granillo et al.

Another important difference in methodology was the realization of the full analysis of a pre-defined length of a segment of coronary artery in our study, which allowed the intracuts variation analysis of the components of the atheromatous plaque in coronary artery segments studied, while Rodriguez-Granillo and colleagues performed only specific analysis. Concerning the selection of the target lesion, our study examined lesions with significant obstruction (> 50%) in coronary arteries found to be the culprit by a cardiovascular event, while Rodriguez-Granillo and colleagues studied no significant obstructive lesions in the coronary arteries not to be the culprit. Therefore, both studies evaluated opposite profiles of target lesion and patients, whereas this study analysed patients presenting lesions with predominantly unstable characteristics, Rodriguez-Granillo studied patients presenting stable characteristics lesions.

In this study, analysis of the different components of the atheromatous plaque and its variation in the cuts between coronary artery segments studied showed a statistically significant difference in the variation components of the atheromatous plaque in the various sections studied ($p = 0.031$ fibrotic, fibrofatty $p < 0.001$, necrotic core $p < 0.001$ and calcium $p < 0.001$), corroborating that there is variability in components through the atheromatous plaque, where the necrotic core and calcium are concentrated in segments with a greater positive remodeling, while fibrotic and fibrolipid components are concentrated in segments with less or no positive remodeling.

The association between positive arterial remodeling and necrotic core found in this study emphasizes the interaction between the anatomical and histological components involved in coronary artery disease. The necrotic core has an important role in the release of metalloproteinases, a group of proteolytic enzymes which may degrade and calcify elastin, which is a protein responsible for the elasticity and resistance of arterial vessels.^{36,37} Therefore, this may be a possible pathophysiologic explanation to justify the correlation between necrotic core and positive vascular remodeling as a relationship of cause and effect. In

addition to the correlation with necrotic core, there was also a correlation between arterial remodeling and calcium, further strengthening the role of metalloproteinases in the structural breakdown, with consequent calcification of the vessel³⁸

The results of linear regression analysis between the index of arterial remodeling and the amount of necrotic core, obtained in this study, conform with series of anatomopathological studies that showed an association between ruptured or eroded plaques and the presence of arterial remodeling in patients that died from acute coronary syndrome^{39,40} Therefore, it demonstrates the importance of thorough knowledge of the characteristics and components of the atheromatous plaque to better understand its evolution, which translates to clinical events, as well as to amplify the detection of vulnerable plaques. Accordingly, the research of positive arterial remodeling and calcium, identified in this study as associated with the presence of necrotic core - which is the main component of a vulnerable plaque - can be a useful tool for detecting vulnerable or unstable plaques prior to instability and its clinical consequences.

Limitations

This study's main limitations: (1) retrospective assessment, (2) difficulty in finding a totally healthy segment of the coronary artery as vessel segment reference due to the nature of the presentation of coronary artery disease and (3) the size of the casuistic analysis which, although modest, was enough to demonstrate statistically significant correlations.

Conclusions

Positive remodeling of the coronary artery is associated with the presence of calcium and necrotic core, which is characterized unstable or vulnerable atheromatous plaque. Therefore, the research of positive arterial remodeling and calcium can be a useful as a tool for the detection of previously vulnerable or unstable plaques and its clinical consequences.

References

1. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation*.1985; 71: 699-708.
2. Davies MJ, Thomas AC, et al. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Brit Heart J*. 1985; 53: 363-73.
3. Farb A, Tang AL, et al. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1701–9.
4. Burke AP, Farb A, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276–82
5. Virmani R, Kolodgie FD, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–75
6. Kolodgie FD, Burke AP, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:285–92
7. Kragel AH, Gertz SD, et al. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:801-4.
8. Pasterkamp G, Schoneveld AH, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:655 – 662.
9. Mintz GS, Kent KM, et al. Contribution of in-adequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1791–8.
10. Birnbaum Y, Fishbein MC, et al. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1149–64.
11. Pasterkamp G, Borst C. Remodeling of De Novo Atherosclerotic Lesions in Femoral Arteries: Impact on Mechanism of Balloon Angioplasty. *JACC* Vol. 26, No. 2 August 1995:422-8

12. Schoenhagen P, Ziada KM, Arterial Remodeling and Coronary Artery Disease: The Concept of “Dilated” Versus “Obstructive” Coronary Atherosclerosis Vol. 38, No. 2, 2001: 297-306.
13. Nakamura M, Nishikawa H, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:63–9.
14. Hartmann M, Von Birgelen C, et al. Relation between baseline plaque burden and subsequent remodelling of atherosclerotic left main coronary arteries: a serial intravascular ultrasound study with long-term (> or =12 months) follow-up. *Eur Heart J* 2006;27:1778–84.
15. Von Birgelen C, Hartmann M, 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;47:1363–8.
16. Glagov AS, Weisenberg E, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371–1375.
17. Bezerra HG, Higuchi ML, et al. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol.* 2001; 10: 189-96
18. Von Birgelen C, Klinkhart W, et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1864–70.
19. Paul Schoenhagen, Khaled M, et al. Extent and Direction of Arterial Remodeling in Stable Versus Unstable Coronary Syndromes: An Intravascular Ultrasound Study *Circulation* 2000;101;598-603
20. Takimura CK, Lemos PA. Preditores Geométricos Angiográficos de Infarto do Miocárdio não são associados com marcadores ultrassonográficos de infarto agudo do Miocárdio de Vulnerabilidade da Placa. *Arq. Bras. de Car* 2006;87:99-105.
21. Nair A, Kuban BD, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2200-6.
22. Nasu K, Tsuchikane E, et al. Accuracy of In Vivo Coronary Plaque Morphology Assessment A Validation Study of In Vivo Virtual Histology Compared With In Vitro Histopathology *JACC* Vol. 47, No. 12, 2006 June 20, 2006:2405–12.

23. Mintz, GS, et al., American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(5): p. 1478-92.
24. Ward RM, Pasterkamp G, et al. Arterial Remodeling Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation*. 2000;102:1186-1191
25. Tauth J, Pinnow E, et al. Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:1352-5.
26. Weissman NJ, Sheris SJ, et al. Intravascular ultrasonic analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling *Am J. Cardiol.*1999;84:1,1;37-40.
27. Fuessl RT, Kranenberg E, et al. Vascular remodeling in atherosclerotic coronary arteries is affected by plaque composition. *Coron Artery Dis* 2001;12:91-7.
28. Tobis JM, Mallery JA, et al. Intravascular ultrasound cross-sectional arterial imaging before and after balloon angioplasty in vitro. *Circulation*1989;80:873-82.
29. Mintz GS, Painter JA, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: An intravascular ultrasound study with clinical correlations *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jun;25(7):1479-85.
30. Nishimura RA, Edwards WD, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145-54.
31. Gregg W. Stone, Akiko Maehara, et al. PROSPECT Investigators A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis *N Engl J Med* 2011;364:226-35
32. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172-1182.
33. Toi T, Taguchi I, 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.
34. Hong MK, Park DW, et al. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:679-688

35. Rodriguez-Granillo G A, Serruys P W, et al. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart* 2006;92:388–391.
36. Loftus IA, Naylor AR, et al. Increased Matrix Metalloproteinase-9 Activity in Unstable Carotid Plaques. A Potential Role in Acute Plaque Disruption. *Stroke*. 2000; 31: 40-47
37. Berliner JA, Navab M, et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, Inflammation, and Genetics. *Circulation*. 1995; 91: 2488-2496
38. Irwin CL, Guzman RJ. Matrix metalloproteinases in medial arterial calcification: potential mechanisms and actions. *Vascular*. 2009 17 Suppl 1:S40-4.
39. Varnava AM, Mills PG, et al. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939 – 943.
40. Davies MJ, Richardson PD, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377–81.