

## Placa vulnerável: definição, diagnóstico e tratamento



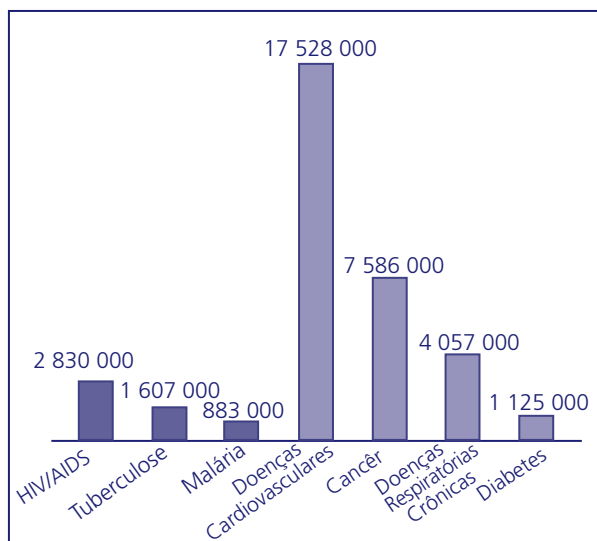
Pedro R. Moreno

Independentemente da situação social, raça ou situação econômica, as doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte, como mostra a Figura 29.1.<sup>1</sup> Nos EUA tão somente, a cada 30 segundos uma pessoa tem um ataque cardíaco, com mais de 1 milhão de novos doentes ao ano.

Apesar de suas manifestações mortais, a aterosclerose coronária é uma condição que pode ser assintomática por décadas. A transição da doença

não-obstrutiva, assintomática, para a doença oclusiva, sintomática, está relacionada à trombose coronária. Designada como aterotrombose,<sup>2</sup> essa condição está relacionada principalmente à ruptura ou à erosão da placa. As placas ateroscleróticas em risco de ruptura caracterizam-se por aspectos específicos, que se prestam à identificação correta pelas novas técnicas de aquisição de imagens. É fácil compreender, portanto, porque a placa vulnerável de alto risco é considerada por alguns autores o “Santo Graal” da cardiologia de hoje. Todavia, diversas placas de alto risco podem estar presentes no mesmo paciente, oferecendo extrema dificuldade para o intervencionista em identificar e tratar a placa que desencadeou a trombose. Essa questão fundamental pode limitar, portanto, o alcance desse campo no futuro, embora haja avanços muito importantes, atualmente, no diagnóstico e na terapia das placas de alto risco. Uma abordagem mais abrangente da vulnerabilidade das placas faz-se crucial à prática dos cardiologistas intervencionistas.

Este capítulo proporciona ao leitor uma abordagem sistemática a placas vulneráveis de alto risco e está dividido em quatro seções. A primeira seção trata da definição, da incidência, da localização, dos fatores de risco e do quadro clínico inicial. A segunda dedica-se à composição das placas, estabelecendo as bases para a compreensão de sua



**Figura 29.1** Mortes globais projetadas de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Fonte: Adaptado de: Fuster V et al.<sup>1</sup>

vulnerabilidade. A terceira seção resume o campo em evolução da aquisição de imagens invasivas das placas. Finalmente, a quarta seção está voltada ao estudo da terapia, desde opções farmacológicas conservadoras até alternativas de intervenção coronária percutânea (ICP) agressiva.

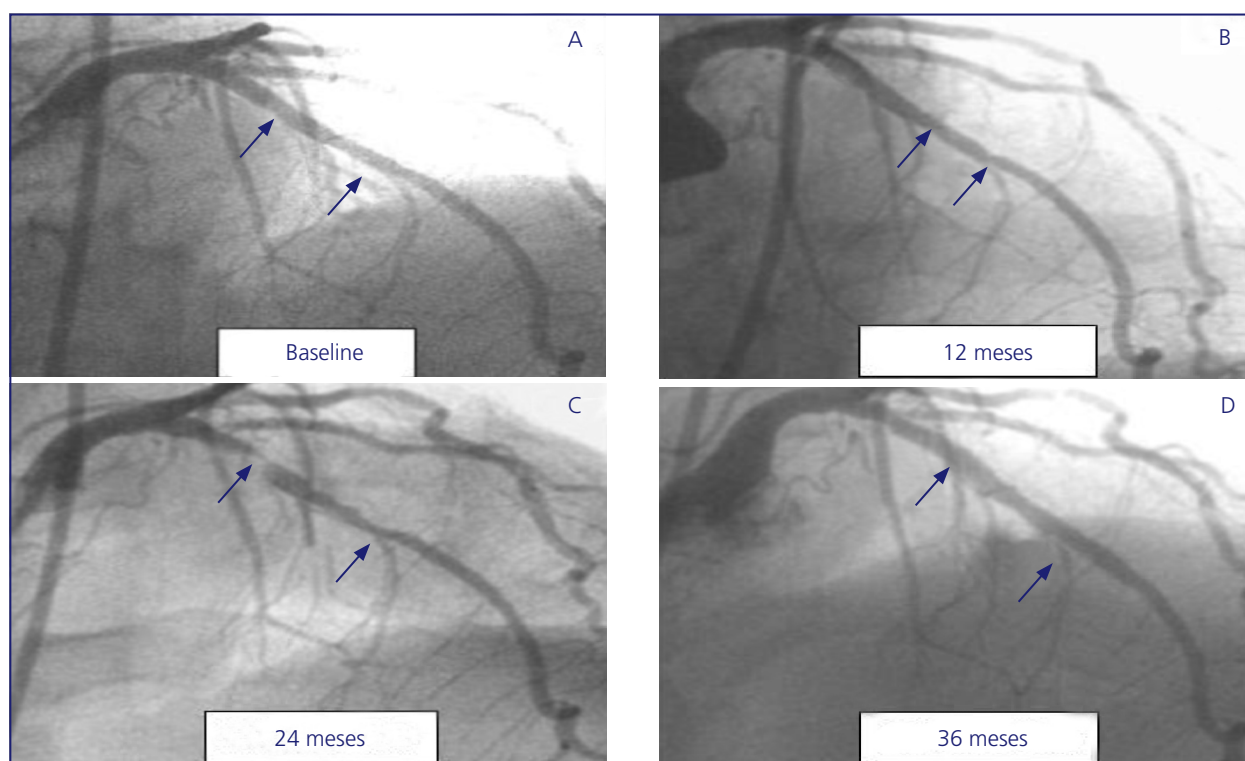
## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### Definição e evidências clínicas

O conceito de placas de alto risco evoluiu a partir de estudos patológicos avaliando lesões responsáveis por trombooses. Muller e cols. introduziram, originalmente, o termo “placa vulnerável”, descrevendo o potencial de determinados vasos de tornarem-se vulneráveis à oclusão trombótica após a ruptura da placa em um padrão circadiano.<sup>3</sup>

A adoção do termo “placa vulnerável” por muitos investigadores baseou-se na associação temporal entre a trombose coronária aguda e alguns tipos de características morfológicas contidas nas placas ateroscleróticas responsáveis (capa fibrosa fina, grande centro lipídico, macrófagos),<sup>3</sup> as quais serão discutidas na seção sobre a composição das placas. Na prática diária no laboratório de cateterismo cardíaco, entretanto, não se consegue visualizar essas características morfológicas. Em consequência, uma definição histológica não satisfaz os padrões clínicos. Necessita-se de uma definição que possa ser reproduzida na prática diária.

Para o intervencionista, a placa vulnerável de alto risco é definida como uma lesão coronária não-obstrutiva silenciosa, que se torna subitamente obstrutiva e sintomática, como ilustra a Figura 29.2. As evidências clínicas da doença foram



**Figura 29.2** Evolução rápida de um estado não-obstrutivo e assintomático a uma doença gravemente obstrutiva e sintomática, o que satisfaz a definição de placas vulneráveis. Angiogramas coronários sequenciais da artéria coronária descendente anterior esquerda, realizados a intervalos de 12 meses. **A.** Angiograma basal mostrando uma estenose de 10 a 20% na artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE) nos segmentos proximal e médio, destacadas pelas setas. **B.** Evolução a uma estenose de 30 a 40% em ambos os segmentos, 12 meses após o angiograma basal. **C.** Evolução adicional a uma estenose grave de 95%, no segmento proximal e a uma estenose de 50% no segmento médio, 24 meses após o angiograma basal. Nessa ocasião o paciente foi tratado com um único stent de eluição cobrindo ambas as lesões (angiograma não mostrado). **D.** Estenose de 10 a 20% nos mesmos segmentos 12 meses após a terapia local por stent e 36 meses após o angiograma basal.

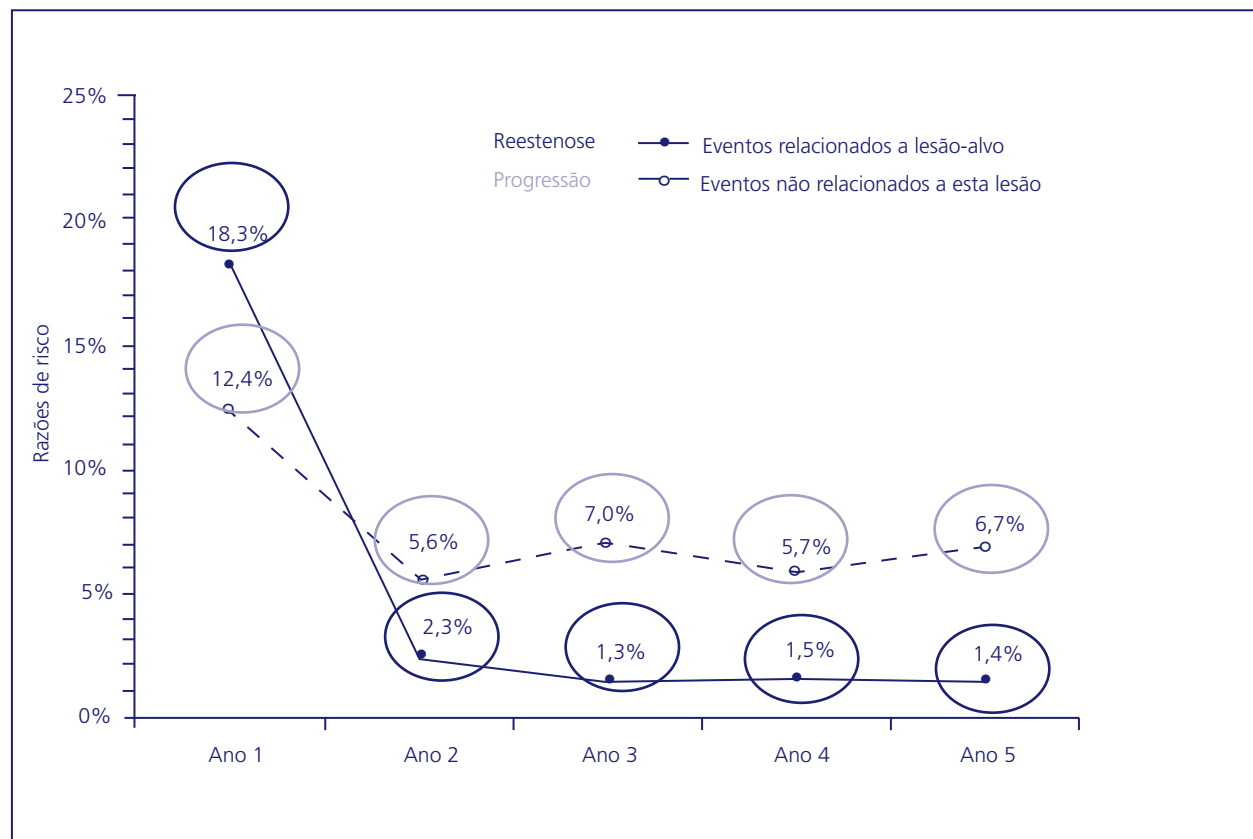
Fonte: Do laboratório de cateterismo cardíaco do Mount Sinai Medical Centert, New York, New York.

desenvolvidas por Ambrose & Fuster em 1988, quando eles estudaram as características basais de lesões que evoluíram para um infarto agudo do miocárdio.<sup>4</sup> Os investigadores verificaram que no período basal a maioria das lesões que evoluíram para um infarto agudo do miocárdio eram não-obstrutivas, com estenose do diâmetro média de 48%. Vários investigadores reproduziram esse achado, criando o conceito de que a maioria das lesões responsáveis por infartos origina-se de uma doença arterial coronária não-obstrutiva.

### Incidência

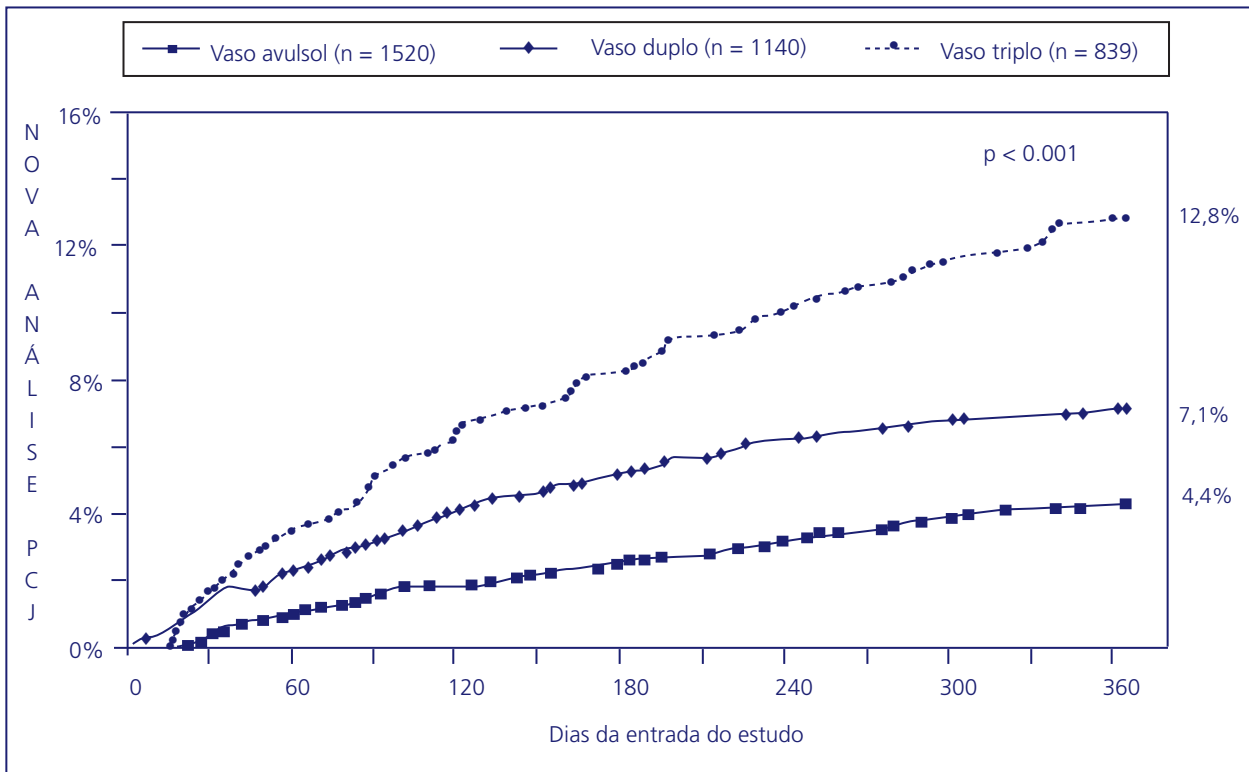
Segundo os critérios de Ambrose & Fuster, o número de lesões não-obstrutivas assintomáticas que evoluem para lesões obstrutivas sintomáticas

apresenta a incidência de placas vulneráveis em pacientes com doença arterial coronária estabelecida. Dois estudos abordaram cuidadosamente essa questão. O primeiro incluiu 1.228 pacientes que foram submetidos à ICP devido a uma doença arterial coronária sintomática. A incidência de lesões não-obstrutivas (também designadas como lesões não-alvo) que tornaram necessária uma ICP adicional foi de 12,4% no primeiro ano e de 5 a 7% por ano de 2 a 5 anos após o procedimento inicial, como se vê na Figura 29.3.<sup>5</sup> O segundo estudo incluiu 3.747 pacientes pós-ICP do registro NHLBI.<sup>6</sup> A incidência de lesões não-obstrutivas (também designadas como lesões não-alvo) que necessitaram de ICP adicional foi de 6% no primeiro ano, variando de 4,4 a 12,8%, de acordo com o número de vasos envolvidos, como mostra a Figura 29.4.



**Figura 29.3** Razões de risco por ano para eventos relacionados à lesão-alvo (em azul) e eventos não relacionados a esta lesão (em vermelho), derivadas da análise de sobrevivência por tabelas de vida. Os eventos relacionados à lesão-alvo incluíram qualquer repetição da revascularização ou outro evento (isto é, morte, IM, SCA ou ICC) atribuíveis à lesão-alvo. Os eventos não relacionados à lesão-alvo incluíram todas as repetições da revascularização envolvendo o vaso-alvo fora da lesão-alvo, qualquer revascularização que não seja da lesão-alvo e qualquer morte, IM, SCA ou ICC que claramente não foi atribuível à lesão-alvo.

Fonte: Adaptado de Cutlip DE et al.<sup>5</sup>



**Figura 29.4** Análise de Kaplan-Meier de ICP da lesão não-alvo a 1 ano de acordo com o grau inicial de doença arterial coronária.

Fonte: Adaptado de Glaser R et al.<sup>6</sup>

## Fatores de Risco

Os fatores de risco associados a lesões não-obstrutivas silenciosas que evoluíram para lesões obstrutivas sintomáticas, tornando necessária a ICP, foram identificados com o uso da análise de regressão múltipla e incluíram a doença arterial coronária (DAC) em múltiplos vasos no período basal (DAC em 3 e em 2 vasos), uma ICP anterior e idade < 65 anos. É digno de nota que o tratamento com estatinas não protegeu os pacientes no primeiro ano.<sup>6</sup> Em relação aos biomarcadores, uma revisão recente de Koenig e cols. resumiu a perspectiva atual desse campo em 2007.<sup>7</sup> Os biomarcadores por si só não podem prever a instabilidade das placas, fornecendo apenas razões de probabilidade, estatísticas-C, área sob a curva e análise das características operacionais do receptor. Há necessidade de mais pesquisas para elucidar-se completamente o papel dos biomarcadores na predição da ruptura de placas e de eventos coronários.<sup>7</sup>

## Quadro clínico inicial

Lesões não-obstrutivas silenciosas evoluindo para lesões obstrutivas sintomáticas, tornando necessária a ICP, desencadeiam eventos coronários em 68,5% dos casos, a maioria deles manifestando-se por angina de peito instável, e 9,3% deles manifestando-se por um infarto do miocárdio (IM) não-fatal.<sup>6</sup> Deve-se notar que esses estudos excluíram a morte e, portanto, os eventos fatais provavelmente foram subestimados.

## Distribuição anatômica

A distribuição anatômica das lesões evoluindo para eventos coronários agudos foi avaliada inicialmente por Ambrose & Fuster, que identificaram a localização proximal como o único fator de predição independente para a progressão ao infarto agudo do miocárdio.<sup>4</sup> Mais recentemente, Wang JC e cols. caracterizaram adequadamente a distribuição anatômica das lesões coronárias responsáveis por infartos agudos do



miocárdio.<sup>8</sup> Como foi relatado anteriormente em outros ensaios sobre infartos agudos do miocárdio, a artéria coronária direita foi o vaso mais comumente envolvido (45%), seguida pela artéria descendente anterior esquerda (39%) e pela artéria coronária circunflexa (16%). A lesão-culpada situava-se no segmento proximal em 80% dos IM. Na artéria descendente anterior, por exemplo, 90% das placas de alto risco que evoluíram a IM estavam localizadas nos primeiros 40 mm do vaso. Ao se analisarem todas as lesões, para cada 10 m de aumento na distância em relação ao óstio, o risco de uma oclusão coronária aguda diminuía significativamente, em 30% na artéria descendente anterior esquerda, em 26% na artéria circunflexa esquerda e em 13% na artéria coronária direita. Consequentemente, a avaliação apropriada e o tratamento correto de placas de alto risco nos segmentos proximais da árvore coronária têm o potencial de evitar 80% dos infartos agudos do miocárdio.

Para o intervencionista a incidência de placas vulneráveis de alto risco evoluindo para eventos clínicos varia de 4% ao ano em pacientes com acometimento de um único vaso até 13% em pacientes com acometimento de três vasos. Geralmente, as lesões localizam-se no segmento proximal das artérias coronárias, e o quadro clínico inicial mais comum é uma síndrome coronária aguda (SCA).

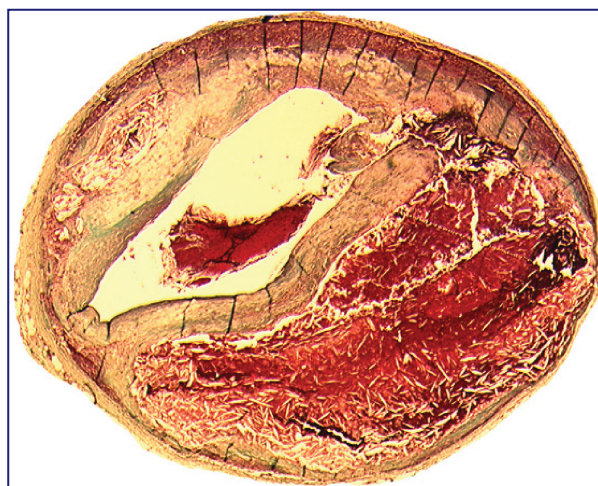
A próxima seção estudará a base para a compreensão da fisiopatologia da doença, proporcionando a base para a avaliação crítica de novas técnicas de aquisição de imagens que alegam eficácia no diagnóstico de placas vulneráveis de alto risco.

## COMPOSIÇÃO DAS PLACAS

Como foi mencionado, os mecanismos responsáveis pela evolução rápida até a oclusão na aterotrombose incluem a ruptura da placa e a sua erosão.<sup>2</sup> A ruptura da placa é a causa mais comum de aterotrombose, responsável por 70 a 75% de todos os eventos e por até 85% dos eventos em indivíduos masculinos hipercolesterolêmicos. Em casos de ruptura da placa, a doença evolui por expansão do centro lipídico e acúmulo de

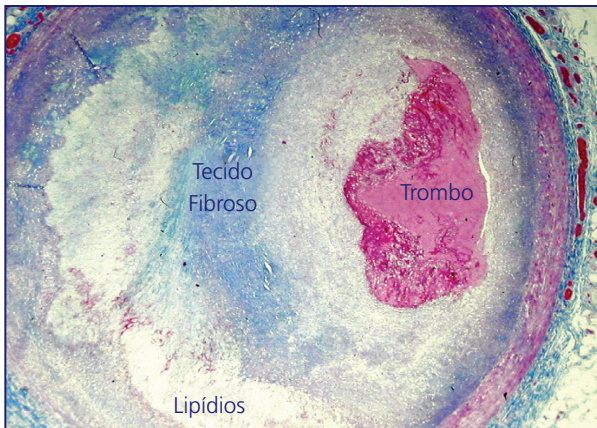
macrófagos nas bordas da placa, ocasionando a desorganização da capa fibrosa, como se pode ver na Figura 29.5. Em decorrência, a identificação das placas em risco de ruptura proporciona a possibilidade de prevenção do substrato mais comum para a trombose coronária.

A segunda causa de aterotrombose é a erosão da placa. Incluída inicialmente entre as “outras causas de trombose coronária”, a erosão da placa atraiu atenção na última década como um substrato significativo da trombose coronária e de mortes súbitas cardíacas em pacientes do sexo feminino em pré-menopausa.<sup>9</sup> Em contraste com a ruptura, a erosão ocorre em placas sem características histológicas que se prestem à detecção. Muitas dessas placas apresentam padrões histológicos semelhantes àsquelas responsáveis pela angina estável. Elas se caracterizam por uma capa fibrosa espessa e rica em células musculares lisas, redução de áreas necrosadas no centro e baixos graus de inflamação,<sup>9</sup> como émostrado na Figura 29.6. A erosão da placa também se associa ao tabagismo, sugerindo que a trombose nesses pacientes possa estar relacionada a uma via protrombogênica e não a um mecanismo aterotrombótico local.



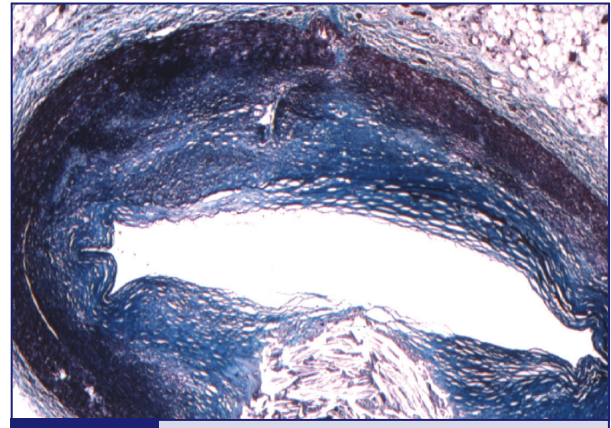
**Figura 29.5** Corte transversal de uma artéria coronária contendo uma placa rota no ombro da cobertura fibrosa, com um trombo não-oclusivo superposto. O grande centro necrosado pode ser identificado por cristais de colesterol e a extensa hemorragia intraplaca secundária à ruptura da placa. Corante tricromo, tornando o trombo vermelho, o colágeno azul e o lipíde incolor.

Fonte: Cortesia do dr. K-Raman Purushothaman, Mount Sinai Hospital, New York.



**Figura 29.6** Erosão de uma placa. Corte transversal de uma artéria coronária contendo uma placa aterosclerótica estenótica, com um trombo oclusivo superposto. Apesar de faltar o endotélio na interface da placa com o trombo, a superfície da placa está intacta. Corante tricromo, tornando o trombo vermelho, o colágeno azul e o lipídio incolor.

Fonte: Cortesia do dr. Erling Falk, Aarhus, Dinamarca.



**Figura 29.7** Fibroateroma de capa fina (FACF), caracterizado por uma cobertura fibrosa muito fina e um grande centro necrosado. Corante tricromo.

Fonte: Cortesia do dr. K-Raman Purushothaman, Mount Sinai Hospital, New York.

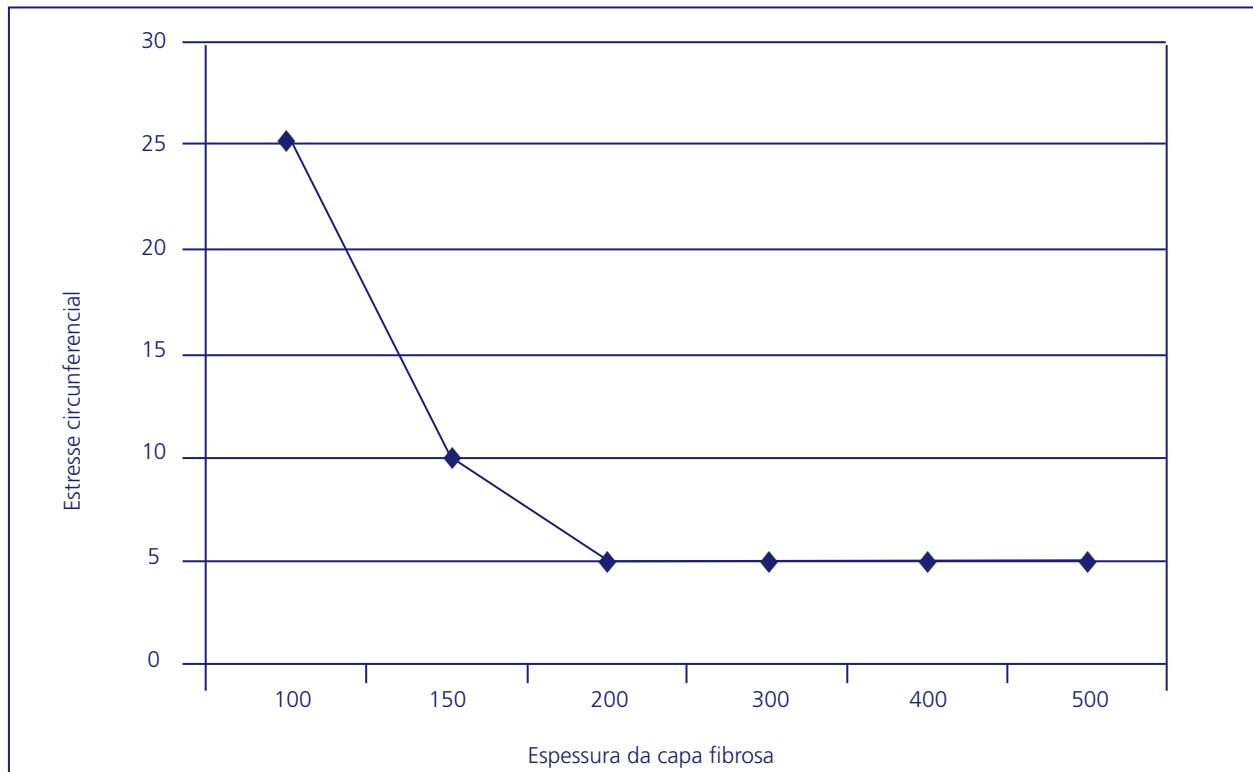
Considerando-se que as placas em risco de erosão não podem ser diferenciadas de placas estáveis, o campo de aquisição de imagens tem focalizado sua atenção em caracterizar as placas em risco de ruptura. Na ausência de estudos prospectivos da história natural, os investigadores extrapolaram as características estruturais e químicas de placas que se romperam para estudar essa doença. A lesão característica é o fibroateroma de capa fina (FACF), o qual é considerado a característica típica de placas vulneráveis de alto risco,<sup>10</sup> como se pode ver na Figura 29.7. Os padrões histológicos clássicos do FACF, sem que se limitem a isso, incluem: 1) capa fibrosa fina com relação estresse-tensão aumentada; 2) grande centro necrosado com razão de colesterol livre/colesterol esterificado aumentada; 3) inflamação da placa aumentada; 4) remodelamento vascular positivo; 5) neovascularização por *vasa vasorum* aumentada; e 6) hemorragia intraplaca (HIP).

### Capa fibrosa fina com relação estresse-tensão aumentada

Estudos de autópsia mostraram que as placas que se romperam se caracterizavam por uma capa

fibrosa muito fina, medindo  $23 \pm 19$  microns ( $\mu\text{m}$ ) de espessura. Mais importante, 9% das placas rotas mediram  $64 \mu\text{m}$  ou menos nas coronárias<sup>11</sup> e  $60 \mu\text{m}$  ou menos na aorta.<sup>12</sup> Portanto, a primeira e talvez a principal característica histológica do FACF é uma capa fibrosa  $\leq 65 \mu\text{m}$  de espessura. Essas capas finas não conseguem suportar o estresse de tensão circunferencial aplicado pelas oscilações da pressão arterial. A razão do estresse de tensão circunferencial para a tensão radial da capa fibrosa equivale à rigidez do tecido, resultando em que tecidos moles (tecido adiposo) sejam mais tensionados que os rígidos (tecido fibroso) quando igualmente estressados.<sup>13</sup> Além disso, à medida que as capas se tornam mais finas, o estresse aumenta em um padrão exponencial,<sup>14</sup> como é mostrado na Figura 29.8. O estresse também se torna maior quando as reservas lipídicas aumentam, o que implica no fato de que a resistência de uma capa pode ser tão importante quanto a espessura efetiva de uma capa fibrosa. Essa relação de estresse-tensão na capa fibrosa é considerada, portanto, como uma característica da vulnerabilidade das placas.<sup>13</sup>

Visando detectar FACF, a nova tecnologia deve ter uma resolução radial  $< 65 \mu\text{m}$  e a capacidade de quantificar a relação estresse-tensão na capa fibrosa.



**Figura 29.8** Relação entre o estresse circunferencial (eixo vertical) e a espessura da capa fibrosa (eixo horizontal). Observe o aumento exponencial nos valores do estresse circunferencial quando a espessura da capa se reduz a menos de 200 µm.

Fonte: Adaptado de Loree et al.<sup>14</sup>

### Grande centro necrosado com razão aumentada de colesterol livre para colesterol esterificado

O colesterol LDL oxidado (oxLDL) modificado é avidamente captado pelos macrófagos, por receptores removedores de detritos, ocasionando a sobrecarga do citoplasma por gotículas lipídicas. Seu influxo contínuo acarreta a morte celular, com o acúmulo extracelular de lipídios na matriz da placa. Este é o mecanismo básico do centro necrosado, que se forma após a morte por necrose ou por apoptose de células espumosas, eritrócitos e macrófagos repletos de lipídios.<sup>15</sup> A dissolução ativa do colágeno pelas metaloproteinases contribui para a expansão do centro da placa, que tem um papel relevante na vulnerabilidade da placa. Mitchell Davies sugeriu que placas coronárias com centros necrosados constituindo mais de 50% da área total da placa estavam em risco de ruptura e trombose.<sup>16</sup> Na aorta, os FACF evidenciam áreas necrosadas no centro de 40% e placas rotas até 50%

da área total da placa.<sup>12</sup> Todavia, outros estudos em artérias coronárias mostram áreas de necrose menores, de 24 e 34% em FACF e placas rotas, respectivamente.<sup>10</sup>

A composição do centro da placa pode influenciar a propensão à ocorrência de ruptura e trombose da placa. Centros necrosados com razão aumentada de colesterol livre para colesterol esterificado favorecem a ruptura da placa.<sup>17</sup> A composição de ácidos graxos no local da ruptura também pode determinar a probabilidade de formação de trombos plaquetários locais e de fibrina. Concentrações aumentadas de ácidos graxos saturados pró-agregatórios e de derivados oxidados de ácidos graxos poli-insaturados favorecem a formação de trombos. A atividade do fator tecidual no centro necrosado merece destaque, sendo considerada, atualmente, a principal fonte de geração de trombina levando à trombose arterial em seres humanos.<sup>18</sup> De interesse recente, a porcentagem de fendas de colesterol no centro necrosado está aumentada nas placas rotas



e pode, até mesmo, exercer um efeito local direto de ruptura da capa fibrosa, conforme documentado recentemente por microscopia eletrônica.<sup>19</sup> Finalmente, o grau de calcificação no centro necrosado é variável no FACF.

Em uma série de casos de morte súbita coronária, mais de 50% dos fibroateromas de capa fina apresentaram ausência de calcificação ou apenas focos de calcificação em radiografias de autópsia de artérias coronárias.<sup>20</sup> Nas demais lesões, a calcificação era fragmentada ou difusa, sugerindo uma grande variação no grau de calcificação nos FACF.<sup>21</sup> Em contraste, 65% das rupturas agudas demonstraram calcificação em focos, com as demais evidenciando calcificação fragmentada ou difusa.<sup>21</sup> Para avaliar o papel da calcificação do centro necrosado na instabilidade da placa, a incidência de calcificação em FACF aórticos humanos foi quantificada (n = 42) e comparada a placas sem FACF (n = 128) usando-se o corante de Von-Kossa.<sup>22</sup> A incidência de calcificação foi mais baixa nos FACF (62% *versus* 82%; p = 0,006), sugerindo que a calcificação é uma variável duvidosa nos FACF e não pode ser usada como substituto de centros necrosados de alto risco.<sup>23,24</sup>

A nova tecnologia, visando a detecção dos FACF, deve quantificar com precisão as áreas de centro necrosado, que devem ser  $\geq 24\%$  da área total da placa. Ela deve também fornecer o conteúdo de colesterol livre e de fator tecidual, independentemente do grau de calcificação.

### Inflamação da placa aumentada

Macrófagos e células T têm papel ativo significativo na fisiopatologia dos FACF. Essas células são capazes de degradar a matriz extracelular por fagocitose ou por secreção de enzimas proteolíticas; portanto, enzimas como as ativadoras do plasminogênio e as metaloproteinases da matriz (MPM) — incluindo collagenases, elastases, gelatinases e estromelisinases — enfraquecendo a já delgada capa fibrosa, predispõem-na à ruptura.<sup>3</sup> A entrada, sobrevivência e replicação continuadas de monócitos/macrófagos nas placas é mediada por um mecanismo de defesa que visa remover o

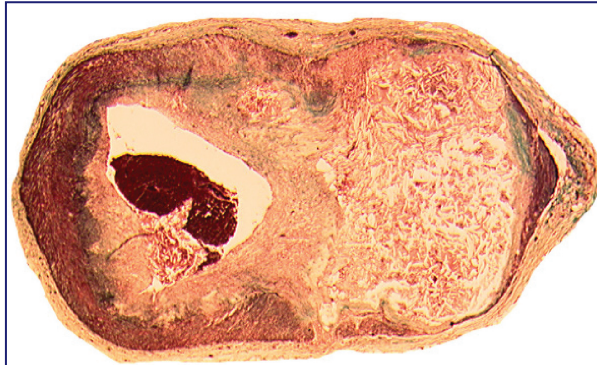
oxLDL e reduzir os efeitos prejudiciais relacionados à oxidação e à geração de produtos de oxigênio reativos (EOR). As citocinas regulam a captação de oxLDL modulando os receptores para removedores de detritos dos macrófagos. Ainda mais importante, em situações nas quais a capacidade de remoção de detritos dos macrófagos está sobrecarregada, essas citocinas ativam também a morte celular por apoptose, liberando MPM e fator tecidual. Essa ligação foi elegantemente documentada por Hutter e cols., mostrando excelentes correlações entre a densidade de macrófagos, a apoptose e a expressão do fator tecidual em lesões ateroscleróticas em seres humanos e camundongos.<sup>25</sup> Portanto, os macrófagos, em seguida ao que parece ser um mecanismo de defesa protegendo a parede vascular, podem acabar por falhar e sofrer apoptose, ocasionando a ruptura da placa e a trombose. É clinicamente relevante que múltiplos estudos tenham mostrado que o conteúdo de macrófagos está aumentado em placas de pacientes portadores de SCA em comparação a placas de pacientes com angina estável.<sup>2</sup> A inflamação da placa é, então, uma característica fundamental da vulnerabilidade das placas.

Visando a detecção de FACF, a nova tecnologia deve ter a resolução necessária para identificar e quantificar macrófagos na capa fibrosa e nas bordas da placa aterosclerótica.

### Grau de remodelamento vascular

O crescimento excêntrico do ateroma em direção oposta à luz foi descrito por Glagov, em 1987.<sup>26</sup> A parede vascular expande-se significativamente para acomodar grandes ateromas sem obstruir a luz, como mostra a Figura 29.9. Depois disso, o remodelamento tem sido consistentemente identificado em lesões responsáveis por SCA. Varnava & Davies estudaram a relação entre o remodelamento e a vulnerabilidade da placa. De 108 placas coronárias analisadas, 64 (59%) não apresentaram nenhum remodelamento nem tiveram remodelamento positivo, e 44 (41%) apresentaram remodelamento negativo (redução do calibre do vaso).<sup>27</sup> Em comparação às lesões com redução do calibre vascular, as lesões com remodelamento positivo tinham um

centro lipídico maior (o centro lipídico médio era de  $39\% \pm 21\%$  *versus*  $22\% \pm 23\%$ ;  $p < 0,0001$ ) e uma contagem de macrófagos mais elevada ( $16 \pm 12$  *versus*  $9 \pm 11$ ;  $p = 0,005$ ), explicando a ligação comum entre o remodelamento compensatório e a ruptura da placa.

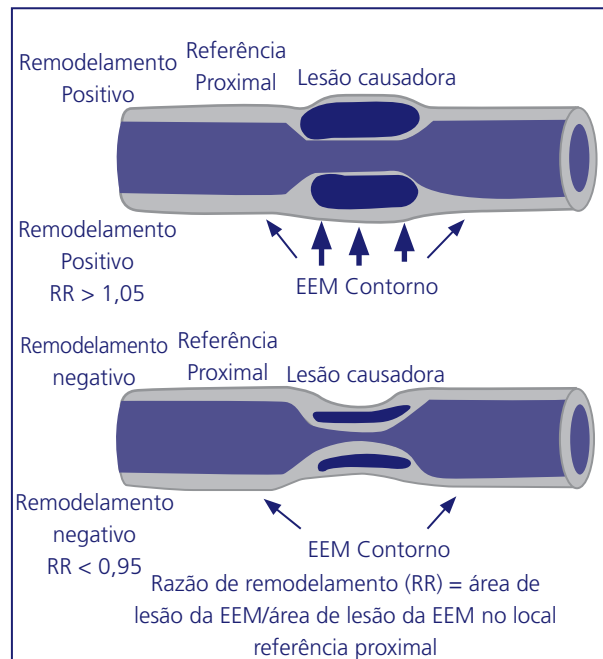


**Figura 29.9** Grande placa trombótica numa artéria coronária principal esquerda humana, com remodelamento extenso e contendo um centro necrosado.

Fonte: Cortesia do dr. K-Raman Purushothaman, Mount Sinai Hospital, New York.

O remodelamento é desencadeado por um processo inflamatório na base da placa, com digestão da lâmina elástica interna (LEI) e envolvendo as camadas mais profundas da parede vascular, incluindo a túnica média e a adventícia. Vários estudos demonstraram expressão aumentada de MPM na interface inferomedial de placas remodeladas.<sup>28</sup> Além disso, a desorganização da LEI associa-se à inflamação da média e da adventícia.<sup>12</sup> De forma concordante, Burke e cols. demonstraram que uma expansão acentuada da LEI ocorria também nas hemorragias de placas, com ou sem ruptura.<sup>29</sup> Usando-se a análise multivariada, os fatores independentes de predição do remodelamento incluíram a infiltração de macrófagos, a presença de calcificação e a área do centro lipídico, fornecendo evidências adicionais ligando o remodelamento à vulnerabilidade das placas. A relevância clínica da vulnerabilidade das placas foi estudada de forma pioneira por Schoenhagen e cols., que estudaram 85 pacientes apresentando síndromes coronárias instáveis e 46 pacientes apresentando síndromes coronárias estáveis usando a ultrassonografia intravascular (USIV) antes da intervenção coronária.<sup>30</sup> A

razão de remodelamento (RR) foi definida como a área da membrana elástica externa à altura da lesão, dividida pela mesma área no local de referência proximal. O remodelamento positivo foi definido como um  $RR > 1,05$ , e o remodelamento negativo, como um  $RR < 0,95$ , como se observa na Figura 29.10. O RR foi mais alta em lesões-alvo de pacientes com SCA que em pacientes com angina estável. Em consequência, o remodelamento positivo foi mais frequente na SCA ( $51,8\%$  *versus*  $19,6\%$ ), enquanto o remodelamento negativo foi mais frequente na angina estável ( $56,5\%$  *versus*  $31,8\%$ ) ( $p = 0,001$ ), confirmando as associações histopatológicas entre o remodelamento e a vulnerabilidade das placas.<sup>30</sup>



**Figura 29.10** Contorno de remodelamento, explicando a direção do remodelamento positivo e negativo. Ver o texto quanto a detalhes.

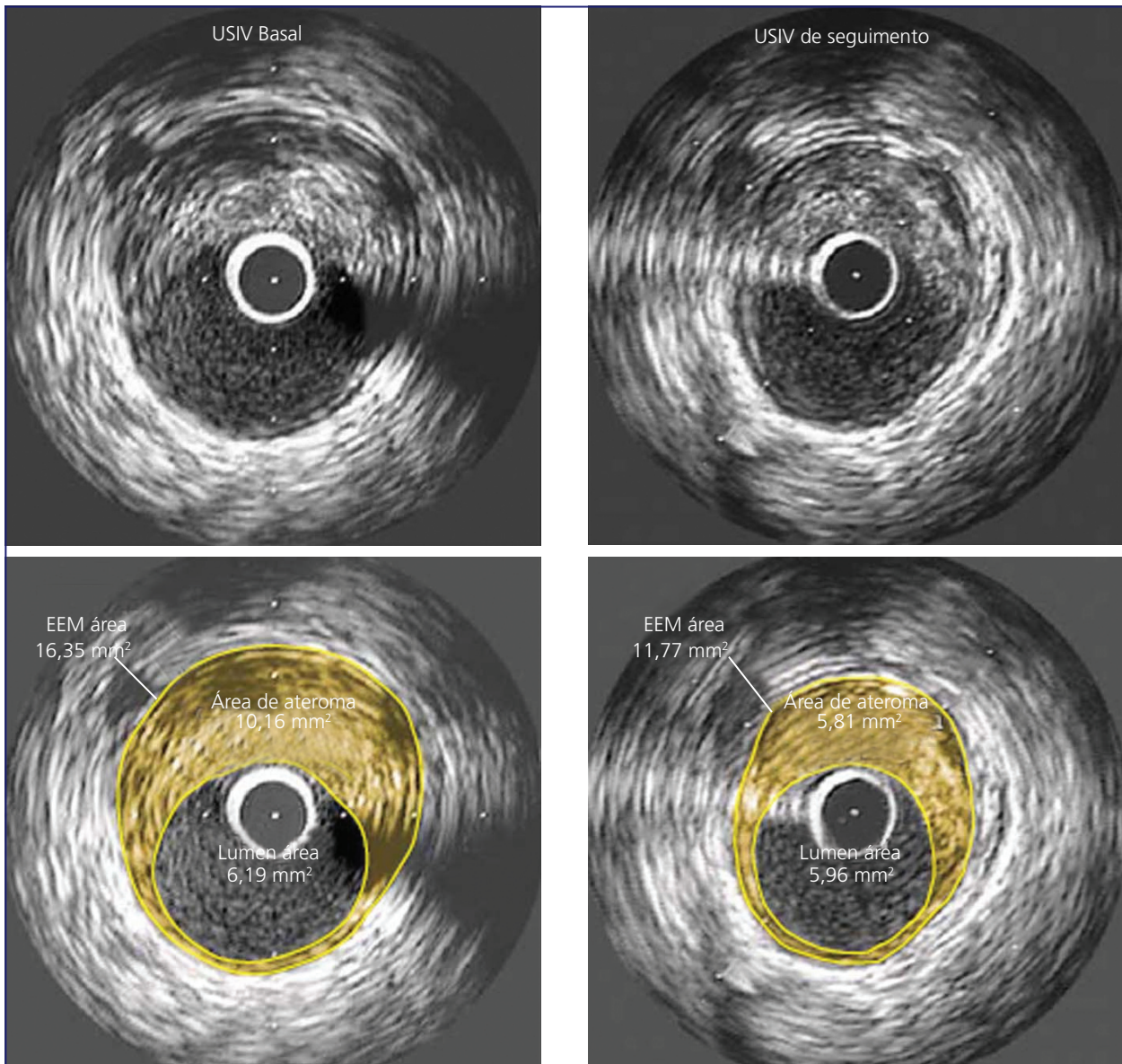
Fonte: Adaptado de Schoenhagen et al.<sup>30</sup>

A nova tecnologia, visando à detecção dos FACH, deve proporcionar medidas exatas para quantificar-se o grau de remodelamento vascular.

É clinicamente relevante que o Dr. Corti e cols. tenham sido os primeiros a documentar o mesmo padrão excêntrico na regressão das placas após uma terapia lipídica agressiva.<sup>31</sup> Mais recentemente vários estudos confirmaram essa observação,<sup>32</sup>

como é exposto na Figura 29.11. Considerando-se que os lipídios são os principais componentes da placa que podem apresentar reversão com a terapia, esse padrão excêntrico de regressão das placas

sugere um sistema de transporte lipídico reverso eficiente através das camadas mais profundas da parede vascular, mediado, provavelmente, pela neovascularização dos *vasa vasorum*.<sup>2,33</sup>



**Figura 29.11** Os painéis superiores mostram as imagens USIV basal e de seguimento do corte transversal de uma coronária única após 24 meses de tratamento com rosuvastatina. Os dois painéis, superior e inferior, mostram medidas superpostas ao mesmo corte transversal, demonstrando a redução na área do ateroma. EEM, membrana elástica externa.

Fonte: Reproduzido de Nissen SE et al.<sup>32</sup>

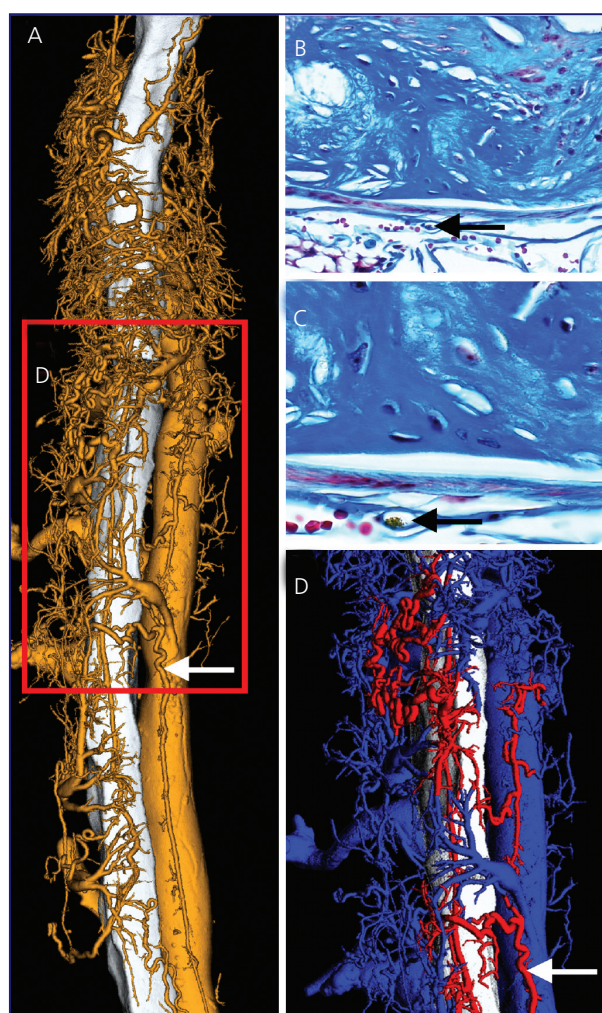
### Neovascularização dos *vasa vasorum*

A neovascularização é o processo de geração de novos vasos sanguíneos para nutrir a placa ateros-

clerótica. A angiogênese, a forma predominante de neovascularização na aterosclerose,<sup>34</sup> é mediada pelo brotamento de células progenitoras ou de células endoteliais a partir de vênulas pós-capilares, levan-



do, basicamente, a formação de novos capilares. A neovascularização aterosclerótica evolui ao início da aterogênese como um mecanismo de defesa contra a hipoxia, produzida pelo espessamento da túnica íntima.<sup>35</sup> Na doença avançada, os neovasos podem desempenhar um papel de defesa, permitindo a remoção de lipídios da placa através da adventícia, o que leva à regressão da placa, conforme descrito anteriormente. Os *vasa vasorum* da adventícia constituem a principal fonte da neovascularização em lesões ateroscleróticas, como é mostrado na Figura 29.12.

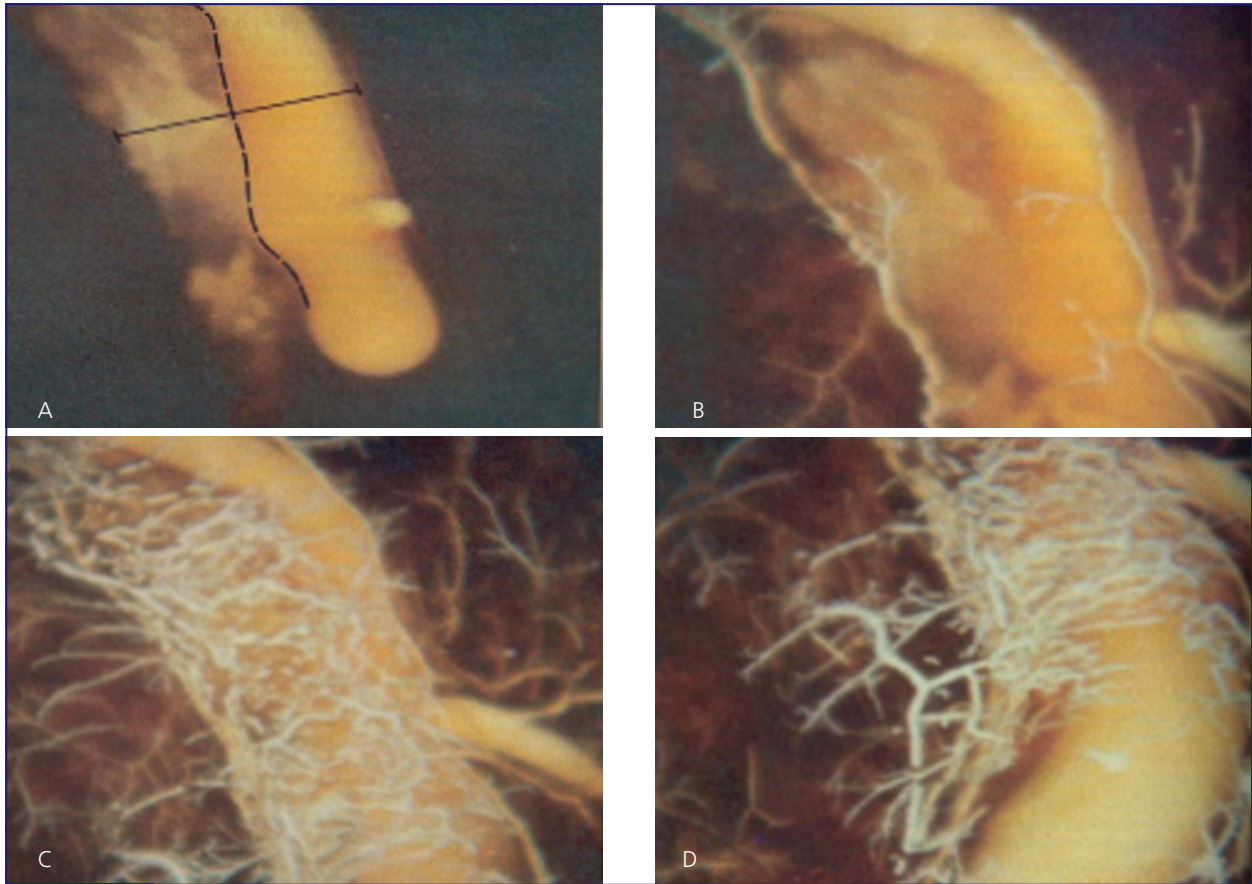


**Figura 29.12** A. Imagem micro-TC tridimensional de alta resolução com representação de volume dos *vasa vasorum* da aorta descendente. B e C. Cortes transversais histológicos correspondentes demonstrando lesões ateroscleróticas na veia cava inferior (seta negra). D. *Vasa vasorum* arteriais (vermelhos) e venosos (azuis) destacados e diferenciados (Corante Masson tricromo, barra 500  $\mu$ m).

Fonte: Reproduzido de Langheinrich AC et al.<sup>139</sup>

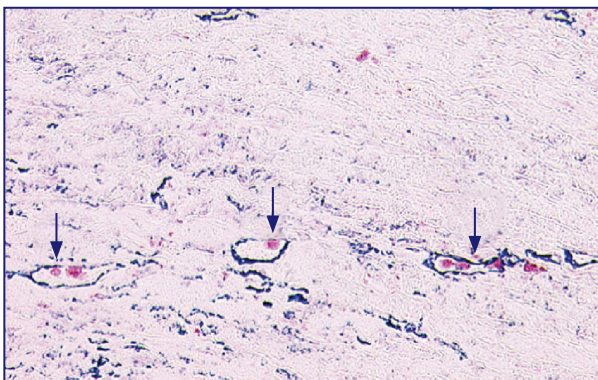
Os vasos coronários originam-se de segmentos bifurcados de vasos epicárdicos e respondem seletivamente à atividade simpática.<sup>35</sup> A neovascularização de placas coronárias em seres humanos foi muito bem delineada por Barger e cols.<sup>36</sup> usando a cinematografia, como ilustra a Figura 29.13. A neovascularização distribuía-se do tecido adiposo epicárdico até a placa, por toda a extensão da parede vascular.<sup>36</sup> Uma década depois, Kumamoto e cols. identificaram a luz vascular como outra origem de microvasos.<sup>37</sup> Ainda assim, os neovasos originários dos vasos adventícios foram 28 vezes mais numerosos (96,5%), em comparação àqueles originados do lado luminal (3,5%). Neovasos originários dos vasos adventícios caracterizaram lesões de estenose grave e correlacionaram-se à extensão da infiltração de células inflamatórias e ao tamanho do centro lipídico. Em contraste, neovasos originados da luz foram encontrados em placas com estenose de 40 e de 50% e associaram-se mais frequentemente a hemorragias ou depósitos de hemossiderina no interior da placa.<sup>37</sup>

Os neovasos também podem servir como uma via para o recrutamento de leucócitos às áreas de alto risco da placa, incluindo a capa e as bordas.<sup>38</sup> O trabalho fundamental de O'Brien e cols. documentou os mecanismos subjacentes ao recrutamento por neovasos de leucócitos até a placa na aterosclerose humana. A expressão de VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina foi duas a três vezes maior em neovasos em comparação ao endotélio luminal arterial, confirmando o papel predominante dos neovasos como via para a infiltração de leucócitos em placas coronárias humanas.<sup>39;40</sup> Mais recentemente, documentaram-se evidências histológicas de neovascularização aterosclerótica como via para a infiltração de macrófagos em placas avançadas, ricas em lipídios,<sup>41</sup> como se exemplifica na Figura 29.14. É clinicamente relevante o fato de que o conteúdo de neovasos estava significativamente aumentado em placas com inflamação grave. Além disso, as placas que se romperam apresentaram o maior grau de neovascularização.<sup>42</sup> A análise mais profunda da angiogênese das placas em indivíduos diabéticos documentou uma morfologia complexa, incluindo brotamento, extravasamento de eritrócitos e inflamação perivascular.<sup>43</sup>



**Figura 29.13** Fotos a cores tiradas durante a injeção de um polímero de silicone nas artérias coronárias de corações liberados, demonstrando regiões de vasos com abundante neovascularização. As regiões positivas são constituídas de redes de vasos de pequeno calibre provenientes da adventícia e penetrando a túnica média até a placa aterosclerótica.

Fonte: Reproduzido de Barger et al.<sup>36</sup>



**Figura 29.14** Evidências histológicas de neovascularização aterosclerótica como via para a infiltração de macrófagos em placas aórticas humanas obtidas à autópsia. Técnica imuno-histoquímica bicolor contrastante, mostrando microvasos em cortes transversos (setas vermelhas), identificados pelo marcador monoclonal de células endoteliais CD34 ligado a um cromógeno azul, e células inflamatórias identificadas por um marcador de macrófagos/células T combinado CD68-CD3, ligado a um cromógeno vermelho.

Fonte: Reproduzido de Fuster V et al.<sup>2</sup>

A nova tecnologia para a detecção dos FACH deve quantificar a neovascularização dos *vasa vasorum* na adventícia, na túnica média e na placa aterosclerótica.

Em suma, a neovascularização da placa, após o que parece ser uma missão de defesa para fornecer oxigênio e remover lipídios da lesão aterosclerótica, pode acabar fracassando, ocasionando extravasamento de eritrócitos, inflamação perivascular e HIP.

### Hemorragia intraplaca (HIP)

O vazamento pelos neovasos acarreta o extravasamento do conteúdo plasmático e de eritrócitos para dentro da placa, o que também é designado como HIP. Dois eventos principais ocorrem após a HIP. O primeiro inclui o acúmulo de ceróide, a lise da membrana eritrocitária e o depósito de



lipídios. As células espumosas perivasculares contêm, frequentemente, componentes dos eritrócitos (hemoglobina, ferro), sugerindo que as HIP desencadeiam a fagocitose dos eritrócitos, ocasionando o depósito de ferro e a ativação dos macrófagos.<sup>44</sup> Além disso, a membrana dos eritrócitos é muito rica em colesterol, promovendo a expansão do centro lipídico e aumentando a vulnerabilidade da placa à ruptura.<sup>45,46</sup>

O segundo evento após a HIP inclui a ativação dos macrófagos pela Hb livre. Depois da lise da membrana eritrocitária, a Hb extracorpúscular pode induzir danos oxidativos aos tecidos, em virtude do ferro de seu heme, com a produção subsequente de espécies de oxigênio reativas. A Hb extracorpúscular também pode ativar o fator de transcrição pró-inflamatório NF- $\kappa$ B, ocasionando inflamação e angiogênese.<sup>47</sup> O principal mecanismo de defesa em relação à Hb livre é a haptoglobina (Hp), que se liga de maneira rápida e irreversível à Hb livre, formando um complexo Hp-Hb. No compartimento vascular, o complexo Hp-Hb é eliminado por duas vias, o fígado (90%) ou os monócitos (10%). Em locais extravasculares como as placas ateroscleróticas, porém, a única via para a eliminação do complexo Hp-Hb é através dos macrófagos.<sup>47</sup> Vale enfatizar que o efeito final do complexo Hp-Hb sobre o depósito de ferro e a ativação dos macrófagos podem ser determinados pelo genótipo Hp.<sup>47</sup> Duas classes de alelos (Hp-1 e Hp-2) foram identificadas no locus Hp no cromossomo 16q22. Os produtos proteicos dos dois alelos Hp são estruturalmente diferentes, e os efeitos cardiovasculares desse polimorfismo Hp têm um papel importante em pacientes portadores de *diabetes mellitus* (DM).<sup>48-51</sup> Muitos estudos epidemiológicos independentes examinando a incidência de doenças cardiovasculares demonstraram que indivíduos com DM com o genótipo Hp 2-2 (homozigotos para o alelo Hp 2) têm risco de eventos cardiovasculares 4 a 5 vezes maior, em comparação com os indivíduos com o genótipo Hp 1-1 (homozigotos para o alelo Hp 1). É digno de nota que esses estudos tenham demonstrado que o risco cardiovascular dos in-

divíduos Hp 1-1 com DM não difere significativamente daquele encontrado em indivíduos sem DM; aparentemente, o genótipo Hp 1-1 diminui o efeito do DM sobre o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV).

A nova tecnologia para a detecção de FACF deve identificar as HIP, o depósito de ferro, membranas eritrocitárias e depósitos de hemossiderina em pacientes diabéticos. A determinação do genótipo relativamente à haptoglobina pode proporcionar um valor prognóstico adicional.<sup>52-54</sup>

### Resumo da composição das placas

As placas ateroscleróticas em alto risco de ruptura e trombose são constituídas de várias características, incluindo um grande centro lipídico, uma capa fibrosa fina, infiltração de macrófagos, remodelamento positivo, neovascularização por *vasa vasorum* e HIP aumentadas. Esses conceitos são aplicados apenas a lesões em risco de ruptura da placa e trombose (FACF). Deve-se notar que as placas em risco de erosão e trombose não apresentam nenhuma característica morfológica específica, limitando sua detecção por qualquer técnica de detecção de imagens. Esta é uma limitação significativa da abordagem individual, orientada às lesões, à hipótese das placas vulneráveis de alto risco. Apesar disso, obtém-se redução significativa dos eventos clínicos, mesmo que somente FACF possam ser identificados e tratados.

### AQUISIÇÃO DE IMAGENS DAS PLACAS

Depois de rever as características-chave da vulnerabilidade das placas, é fácil, agora, para o clínico compreender as necessidades básicas de qualquer técnica para identificação de FACF. Técnicas invasivas e não-invasivas estão evoluindo rapidamente. As técnicas não-invasivas foram recentemente atualizadas e estão fora do alcance desta revisão,<sup>55</sup> de modo que esta discussão se concentrará nas técnicas invasivas de aquisição de imagens, como vistas em 2007.

## Técnicas invasivas

Várias técnicas de aquisição de imagem intracoronária estão em desenvolvimento visando a identificação de FACF. É fundamental que cada técnica de aquisição de imagens tenha a validação apropriada pela histologia. Considerando-se que a maioria das placas ateroscleróticas (FACF e não-FACF) terão certo grau de espessura da capa fibrosa, área do centro necrosado, área de macrófagos, remodelamento positivo e neovascularização por *vasa vasorum*, a simples presença ou ausência dessas características (sensibilidade e especificidade) não é suficiente. A validação histológica adequada deve incluir a precisão da predição do grau desses componentes, o que envolve a análise de regressão linear. Esse processo de validação deve ser confirmado em modelos animais de FACF antes de ser aplicado a artérias coronárias humanas, sendo o teste final um estudo de história natural mostrando que componentes específicos da placa detectados pela técnica se associam a eventos clínicos aumentados.

Sete novas técnicas intracoronárias para a detecção de FACF são clinicamente relevantes, incluindo: ultrassonografia intravascular (USIV), histologia virtual (HV), palpografia, tomografia por convergência óptica (OCT), ressonância magnética (RM) intravascular, angioscopia e espectroscopia. Um resumo dessas técnicas, com o componente detectado e a resolução/precisão,<sup>56</sup> é apresentado na Tabela 29.1. As cinco primeiras técnicas, USIV, HV, palpografia, OCT e RM intravascular, já estão disponíveis no laboratório de cateterismo

ou estão sob avaliação ativa em seres humanos. Consequentemente, tais técnicas exigem uma abordagem crítica, a qual será apresentada ao leitor seguindo os princípios de composição das placas. Para as duas outras técnicas, angioscopia e espectroscopia, será apresentada uma abordagem resumida, baseada em evidências.

O intervencionista deve elaborar uma abordagem crítica para avaliar essas técnicas, compreendendo seu potencial, e, principalmente, discernindo suas múltiplas limitações antes de as considerar para uso clínico.

### USIV

Depois de quase 40 anos de avaliação das doenças pela obstrução da luz (angiografia), a USIV possibilitou a visualização apropriada da doença propriamente dita e forneceu imagens em corte transversal de placas ateroscleróticas *in vivo*. A USIV baseia-se na transmissão e na recepção de ondas sonoras de alta frequência pelos tecidos através de um cateter de perfil baixo (~ 1 mm), atingindo uma resolução radial entre 100 a 250 µm. Com o tempo, a USIV tornou-se um instrumento muito amigável; ela é segura, rápida e fácil. A USIV destaca-se por possibilitar a identificação de lesões hemodinamicamente significativas que podem ser subestimadas pela angiografia, sendo esta sua indicação mais comum na prática clínica. Ela também fornece o grau de calcificação, a densidade das placas e o grau de remodelamento arterial, além de documentar a regressão da placa e dar informações a respeito disso. Por isso, a USIV é um recurso fundamental para intervencionistas interessados em placas vulneráveis.

Tabela 29.1

Resumo das tecnologias invasivas atuais

Tecnologia	Componente detectado	Resolução/Precisão
Ultrassom Intravascular (USIV)	Alterações, cálcio	100-250 µm
USIV – Histologia virtual	Núcleo necrótico calcificado, fibrose, fibrolipídico, cálcio	240-480 µm
Tomografia de convergência óptica	Núcleo necrótico, capa fibrosa fina, macrófagos	5-20 µm
USIV – Elastografia	Distensão da placa	100-250 µm
Espectroscopia	Núcleo necrótico, capa fibrosa fina, macrófagos	N/A
Termografia	Atividade metabólica da placa	Precisão de 0,5°C
Angioscopia	Aparência superficial da placa	Avaliação <i>in vivo</i> da superfície

Fonte: Modificado de Granada JF, Moreno PR. *Cath Cardiovasc Interv* 2004;62:364-74.

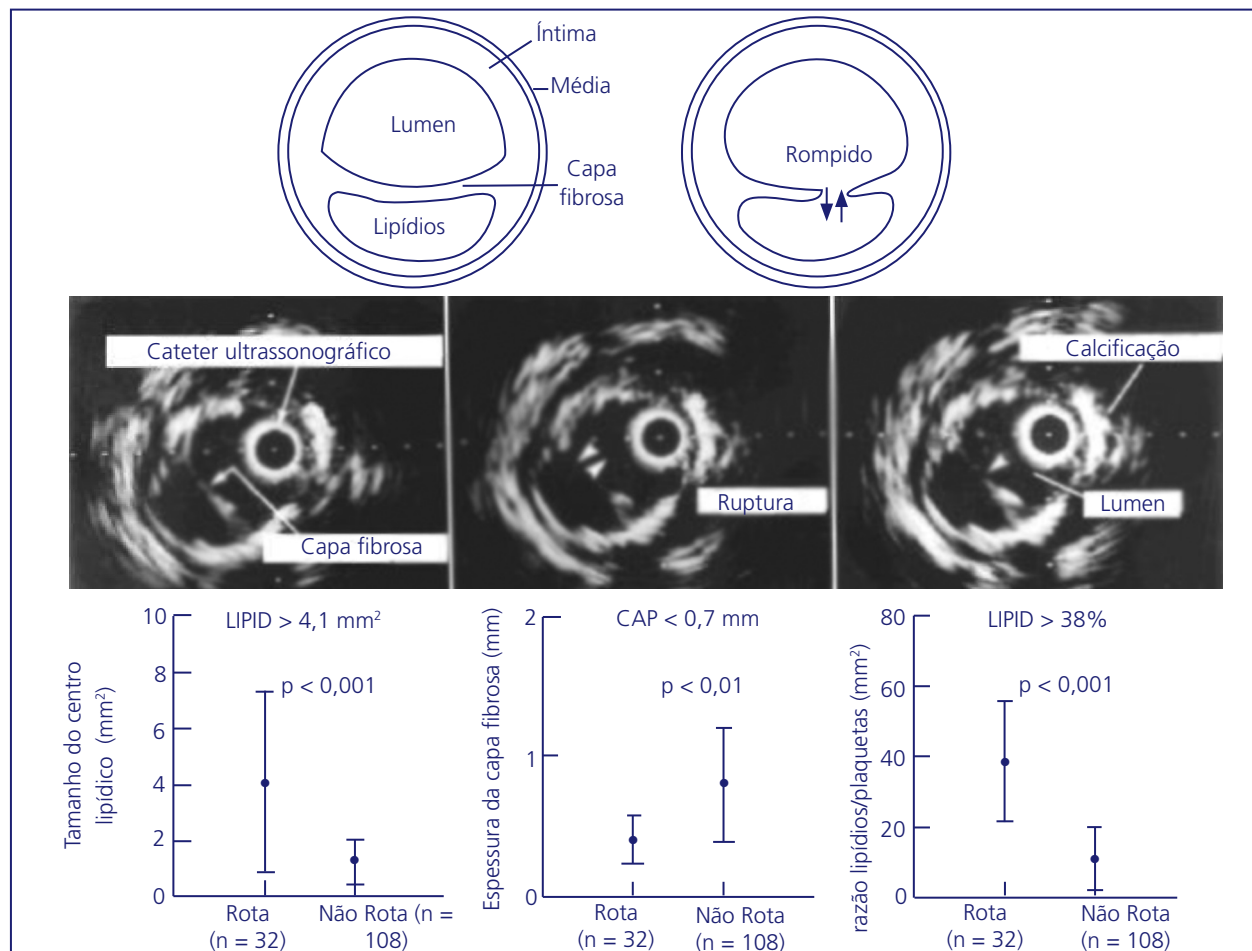
Vários estudos relataram as características na USIV de lesões responsáveis por eventos clínicos<sup>57</sup> e a presença de múltiplas placas rotas em pacientes com eventos coronários agudos.<sup>58</sup>

A seguir será revista a utilidade da USIV na identificação de FACH, de forma resumida.

### Espessura da capa fibrosa

Considerando-se que a resolução da USIV é maior do que aquela necessária para a detecção de FACH, os esforços de quantificação da espessura da capa pela USIV sempre fornecem informações que superestimam os valores esperados pela histologia. Por exemplo, Ge e cols. quantificaram cuidadosamente a espessura da capa fibrosa obtida pela USIV em placas rotas e não-rotas de 144

pacientes consecutivos com angina de peito.<sup>59</sup> As placas rotas obtidas pela USIV apresentaram capas mais finas, em comparação com as placas não rotas, com espessura média da capa de 0,47 mm (470  $\mu$ m), como mostra a Figura 29.15. Quando as placas rotas são avaliadas pela histologia, porém, a espessura média da capa é cerca de 20 vezes menor, de  $23 \pm 19 \mu$ m na coronária<sup>11</sup> e de  $34 \pm 16 \mu$ m na aorta.<sup>12</sup> Conforme discutido anteriormente, essa superestimativa da espessura da capa pela USIV está relacionada à sua baixa resolução axial (100 a 200  $\mu$ m), uma limitação intrínseca impossível de ser superada. A partir disso, é muito improvável que a USIV ou qualquer tecnologia relacionada a ela venha a detectar FACH, a mais comum das formas de placa vulnerável de alto risco.



**Figura 29.15** Imagens USIV de placas rotas, destacando a capa fibrosa e uma grande área ecotransparente sob a capa, sugestiva de grandes centros necrosados (painel superior). Área lipídica, espessura da capa e área lipídica percentual em placas rotas (vermelhas) versus não-rotas (negras) (painel inferior).

Fonte: Adaptado de R. Moreno.<sup>59</sup>

### Área do centro necrosado

Peters e cols. avaliaram a capacidade da USIV em detectar centros necrosados em coronárias humanas com o uso da densitometria em vídeo *in vitro* com um cateter ultrassonográfico de 30 MHz. As distribuições dos pixels ao nível cinza foram representadas como histogramas de frequência. A sensibilidade da USIV aos centros necrosados foi de 46%, e a especificidade foi de 97%.<sup>60</sup> Foram, então, realizados vários estudos tentando melhorar esses resultados, com o uso de uma abordagem de retrodifusão integrada.<sup>61</sup> O estudo mais recente, de Sano e cols., apresentou resultados encorajadores.<sup>62</sup> É clinicamente relevante que um estudo prospectivo de três vasos pela USIV tenha avaliado a associação entre grandes áreas ecotransparentes (possíveis centros necrosados) e o risco de futuros eventos coronários em 106 pacientes, 80% deles com angina estável crônica.<sup>63</sup> Doze pacientes apresentaram eventos  $4 \pm 3$  meses após a avaliação pela USIV. Muitos desses eventos (93%) ocorreram em placas com grandes áreas ecotransparentes, sugerindo um valor prognóstico para a USIV na predição de futuros eventos coronários. Apesar disso, o número total de áreas ecotransparentes detectadas no período basal não foi relatado no estudo, limitando a interpretação dos resultados.<sup>63</sup> Conclui-se que, embora a USIV forneça informações úteis a respeito da ecogenicidade da placa, a sensibilidade e a precisão exatas na identificação de centros necrosados ainda não ficaram claras. A impressão geral é de que a resolução pode não ser suficiente para quantificar-se de maneira apropriada essa característica importante da vulnerabilidade das placas.

### Inflamação da placa

A detecção de macrófagos na capa fibrosa requer uma resolução de 10 a 20  $\mu\text{m}$ . Considerando-se que a resolução da USIV é de 10 a 20 vezes maior, é impossível à USIV detectar macrófagos em placas ateroscleróticas.

### Grau de remodelamento positivo

Em contraste com as características anteriormente citadas que compõem as placas, a USIV é um excelente recurso para a detecção do remodelamento, uma característica importante da vulnerabilidade das placas.

Múltiplos estudos documentaram uma prevalência aumentada do remodelamento positivo em lesões responsáveis por eventos coronários agudos.<sup>64</sup> O remodelamento arterial detectado pela USIV permitiu compreender-se o paradoxo efetivo entre o tamanho da luz e o das placas na SCA. Ficou claro que as placas rotas são de tamanho maior quando comparadas a placas fibrocalcíficas não-rotas.<sup>12,57</sup> Entretanto, o grau de remodelamento arterial é tão pronunciado que mesmo grandes placas podem aparecer como uma estenose “leve” não-obstrutiva à angiografia.<sup>57</sup> Nenhuma outra modalidade de aquisição de imagens pode quantificar o remodelamento melhor que a USIV. Portanto, a USIV terá uma posição elevada na busca da técnica combinada ideal, finalmente capaz de detectar todas as características da composição das placas na pesquisa de FACE.

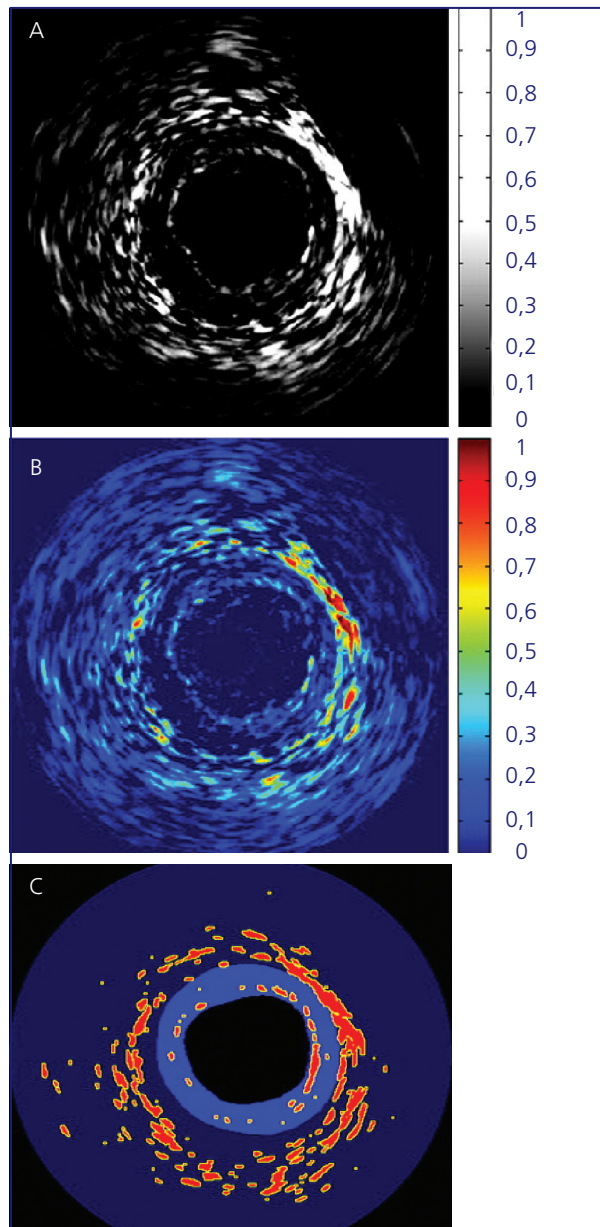
### Neovascularização da placa

A USIV tem o potencial de detectar o fluxo dentro da placa e identificar, portanto, neovasos funcionais. Embora a USIV em tempo real seja limitada na avaliação da perfusão da placa, avanços recentes com meios de contraste melhoraram drasticamente a qualidade da ultrassonografia Doppler. A injeção intravascular de microbolhas (pequenas bolhas de ar ou gás encapsuladas) pode intensificar o sinal Doppler dos vasos sanguíneos. As microbolhas podem ajudar na visualização do fluxo em vasos menores, mesmo ao nível capilar, conforme demonstrado anteriormente no miocárdio usando-se a ecocardiografia contrastada (EC). A visualização direta de microvasos na placa aterosclerótica com o uso da EC foi efetuada com sucesso por Feinstein em lesões carotídeas antes da endarterectomia.<sup>65</sup> Em artérias coronárias, a USIV-EC identificou com sucesso neovasos na placa com técnicas de alteração espaço-temporal e detecção da intensificação, como se pode ver na Figura 29.16.

Para melhorar a resolução, desenvolveu-se um protótipo de USIV usando a aquisição de imagens “harmônicas” com a transmissão de ultrassons a 20 MHz (fundamental) e a detecção de sinais de contraste a 40 MHz (segunda harmônica).<sup>66</sup> Os experimentos mostraram melhor detecção dos pequenos vasos no modo harmônico, relativamente ao modo fundamental. A aquisição de imagens harmônicas melhorou,



de maneira consistente, a resolução do contraste fora da luz aórtica em coelhos ateroscleróticos, com a detecção de microvasos adventícios,<sup>66</sup> os quais não foram detectados no modo fundamental de aquisição de imagens, sugerindo que a aquisição de imagens harmônicas é necessária para a detecção e a quantificação da neovascularização aterosclerótica.



**Figura 29.16** Imagens USIV diferenciais para identificar vasos, mostrando os sinais pós-injeção de contraste subtraídos dos sinais basais. **A.** Preto e branco (intensidade de sinal das Figuras 29.16A a 29.16C). **B.** Painel A com codificação de cores. **C.** São destacados os limiares para mostrar as áreas de intensificação mais significativas.

Fonte: Adaptado de Vauranakis et al.<sup>140</sup>

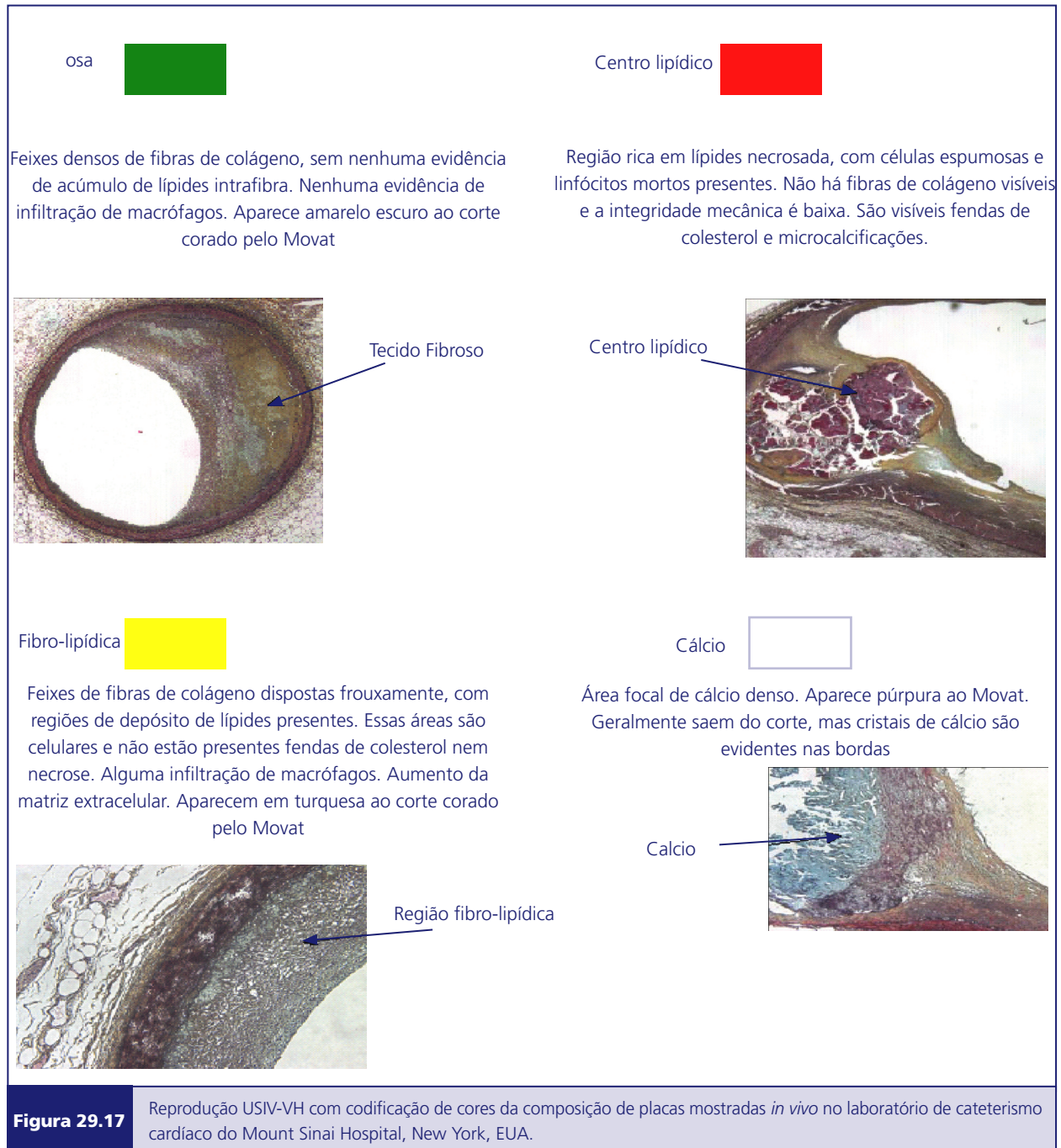
### Histologia virtual

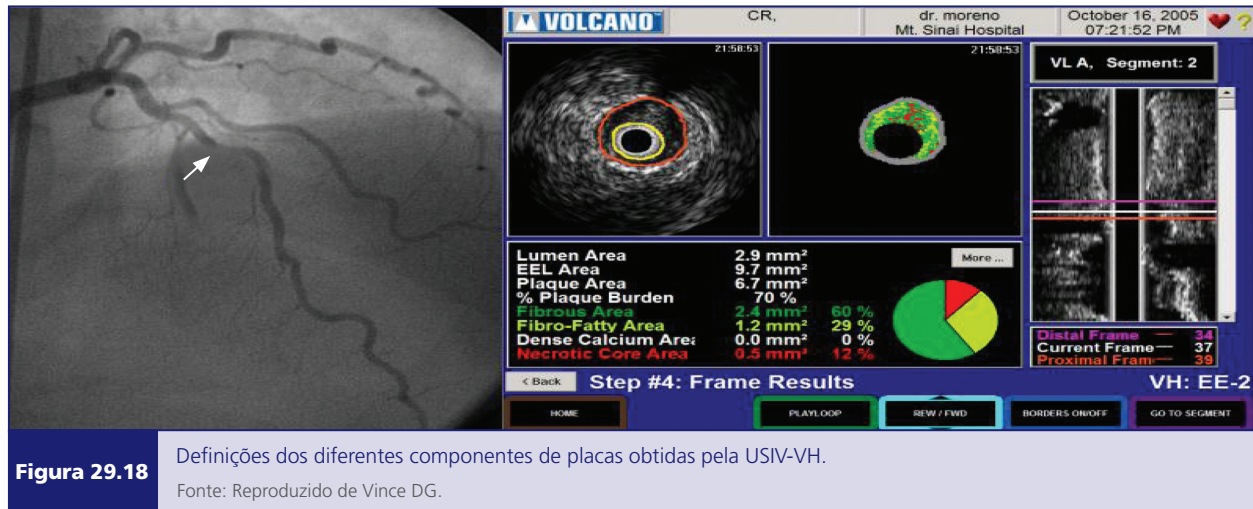
Considerando as significativas limitações da aquisição de imagens USIV tradicionais na identificação de centros necrosados, Nair & Vince, na Cleveland Clinic, decidiram avaliar a onda de ultrassom refletida em retrodifusão como uma possível alternativa à melhora da caracterização tecidual pela USIV.<sup>67,68</sup> Essa onda refletida por retrodifusão é recebida pelo transdutor, onde é convertida em voltagem. Essa voltagem é designada como dados de radiofrequência (RF) de retrodifusão. Usando-se uma combinação de parâmetros espectrais identificados previamente, foi elaborado um esquema de classificação visando a construção de um algoritmo para testar a composição da placa *ex vivo*. Foram testados quatro componentes importantes da placa, incluindo tecido fibrótico, tecido fibroadiposo, centro calcífico-necrosado e cálcio. Atribuiu-se uma cor a cada um desses componentes, a qual é apresentada na imagem USIV, como ilustra a Figura 29.17. A validação inicial foi realizada utilizando-se espécimes coronários humanos *ex vivo* e um cateter de USIV com rotação mecânica de 2,9 F e 30 MHz (Boston Scientific Corp). As imagens histológicas coradas por Movat identificaram regiões homogêneas representando cada um dos quatro componentes da placa, como mostra a Figura 29.18. A unidade de análise (também designada como caixa) era constituída, inicialmente, de 64 amostras de dados RF por retrodifusão (480  $\mu$ m).<sup>68</sup> Em 2007, a unidade de análise constituiu-se de 32 amostras de dados por retrodifusão (240  $\mu$ m).<sup>69</sup> O algoritmo obtido foi então validado *ex vivo*, com sensibilidade e especificidade entre 79 e 93% para todos os quatro componentes da placa.<sup>68</sup>

O trabalho inicial foi realizado com um cateter de 30 MGz. A FDA é então um dispositivo de 20 MGz (Eagle Eye® Gold).<sup>70</sup> Esse cateter teve sua potência aumentada por um transdutor de 45 MGz, disponível nos dias de hoje para a prática clínica. Recentemente, a histologia virtual atraiu muita atenção devido ao ensaio PROSPECT, o primeiro estudo prospectivo de história natural visando avaliar o valor prognóstico da composição da placa obtida por USIV-HV em segmentos não

obstruídos. Setecentos pacientes apresentando SCA foram submetidos à USIV-HV depois de uma ICP bem-sucedida. A admissão de pacientes foi completada e o Gregg Stone apresentou dados basais preliminares na Conferência Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) de 2007. A frequência de eventos durante o acompanhamento,

ainda está sendo estudada cuidadosamente e deve fornecer informações cruciais em relação à aplicação clínica desse cateter. Apesar desses fatos promissores sobre a USIV, os intervencionistas necessitam de informações objetivas quanto à capacidade de detecção de FACE, que podem ser resumidas da forma apresentada a seguir.





### Espessura da capa fibrosa

Considerando-se que a resolução da USIV-HV é maior do que a necessária para a detecção de FACF, a USIV-HV está limitada à avaliação da espessura da capa. Isso foi muito propriamente abordado na publicação inicial de Nair & Vince, em que os autores comentaram sobre as limitações: “O tamanho de janela aplicado atualmente à seleção das regiões de interesse e de reconstruções de mapas teciduais finais é de 480  $\mu$ m na direção radial. A detecção de capas fibrosas finas ( $\leq 65 \mu$ m, abaixo da resolução da USIV) seria, pois, comprometida, restringindo a detecção de ateromas vulneráveis”.<sup>68</sup> Apesar dessa limitação intrínseca, os investigadores propuseram uma classificação dos FACF obtidos por USIV-HV.<sup>71;72</sup> Em consequência, lesões com espessura da capa fibrosa  $> 65 \mu$ m serão incorretamente classificadas como FACF, e o número total por paciente será superestimado. Ainda assim, se esses dados demonstrarem valor prognóstico, estará disponível um recurso útil para uso clínico potencial.

### Área do centro necrosado

A HV obtida por USIV-HV foi originalmente criada para a identificação de centros necrosados calcificados. Todavia, a incidência e o grau de calcificação nos centros necrosados são variáveis, e, por esta razão, centros necrosados sem calcificação podem não ser identificados corretamente.<sup>24</sup> A maioria das lesões ateroscleróticas avançadas vai apresentar certo grau de necrose do centro, de que

decorre a importância em observar-se não apenas a presença/ausência de centro necrosado (sensibilidade/especificidade),<sup>73</sup> ao se validar o centro necrosado com o uso da USIV-HV, mas também a área deste. Quando usada em pacientes, a USIV-HV relata, de rotina, a área do centro necrosado (mm<sup>2</sup>) e a percentagem da área total da placa. Estudos de aterectomia coronária direcionada em seres humanos demonstraram boa correlação em relação à sensibilidade/especificidade. Entretanto, até a época da redação deste texto não havia sido publicada uma validação adequada dessas áreas (análise de regressão linear) em pacientes. O único estudo que fez correlações entre as áreas de centro necrosado obtidas por USIV-HV com e sem histologia foi realizado no modelo suíno, e as curvas de regressão não mostraram absolutamente nenhuma correlação.<sup>74</sup>

Conforme discutido anteriormente, múltiplos estudos patológicos estabeleceram o conceito de que as áreas do centro necrosado de pacientes com SCA são maiores em comparação com as áreas do centro necrosado de pacientes apresentando angina estável crônica.<sup>2;10;75</sup> Reciprocamente, as áreas fibrosas da placa (colágeno) foram verificadas como sendo significativamente menores em pacientes portadores de SCA.<sup>18</sup> Recentemente, Surmely e cols. quantificaram as áreas do centro necrosado e as áreas fibrosas em pacientes com SCA usando a USIV-HV e compararam-nas a pacientes apresentando angina estável crônica.<sup>76</sup> As áreas do centro necrosado foram significativamente



menores em pacientes apresentando SCA ( $6,8 \pm 6$  versus  $11 \pm 8$ ,  $p = 0,02$ ). Além disso, as áreas fibrosas foram maiores em pacientes com SCA ( $66 \pm 11$  versus  $61 \pm 9$ ,  $p = 0,03$ ). Os autores concluíram que a composição da placa obtida pela USIV-HV está em contradição com dados histopatológicos publicados anteriormente.<sup>76</sup> Contrariamente a essa observação, Rodriguez-Granillo e cols. identificaram grandes áreas necrosadas em placas rotas<sup>77</sup> e em lesões não responsáveis por eventos clínicos<sup>78</sup> de pacientes apresentando SCA. Infelizmente, não houve estudos de autópsia com USIV-HV coronária caracterizando as lesões por síndrome clínica. A validação histopatológica apropriada da USIV-HV por síndrome clínica é, portanto, urgentemente necessária para o esclarecimento dessa controvérsia.

### Inflamação da Placa

Conforme já se discutiu, a detecção de macrófagos na capa fibrosa torna necessária uma resolução de cerca de 10 a 20  $\mu\text{m}$ . Considerando-se que a resolução da USIV-HV é pelo menos 20 vezes mais alta, é impossível a HV detectar macrófagos na capa fibrosa da placa.

### Grau de remodelamento positivo

A USIV é um excelente recurso para a detecção do remodelamento, e a USIV-HV deve preservar essa vantagem. Como revisto anteriormente, o remodelamento positivo está relacionada a grandes áreas de necrose do centro, vistas mais frequentemente em pacientes com SCA. Em contraste, placas com remodelamento negativo ou constritiva associam-se a menores áreas de centro necrosado, vistas, geralmente, em pacientes apresentando angina estável crônica. Estudos recentes avaliaram as áreas do centro necrosado em placas com remodelamento positivo e negativo usando USIV-HV e encontraram menores áreas do centro necrosado em placas com remodelamento positivo.<sup>57</sup> Outros investigadores<sup>79</sup> confirmaram esses dados. Entretanto, Rodriguez-Granillo e cols. publicaram dados opostos mostrando maiores áreas do centro necrosado à USIV-HV em placas com remodelamento positivo, com uma correlação impressionante ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,0001$ ).<sup>80</sup>

Esses achados controversos são dificilmente conciliáveis, sendo, então, impossível o esclarecimento do valor clínico efetivo da composição das placas obtida pela USIV-HV na prática clínica. Finalmente, a neovascularização por *vasa vasorum* e as HIP requerem uma tecnologia muito sofisticada e não podem ser identificadas pela USIV-HV.

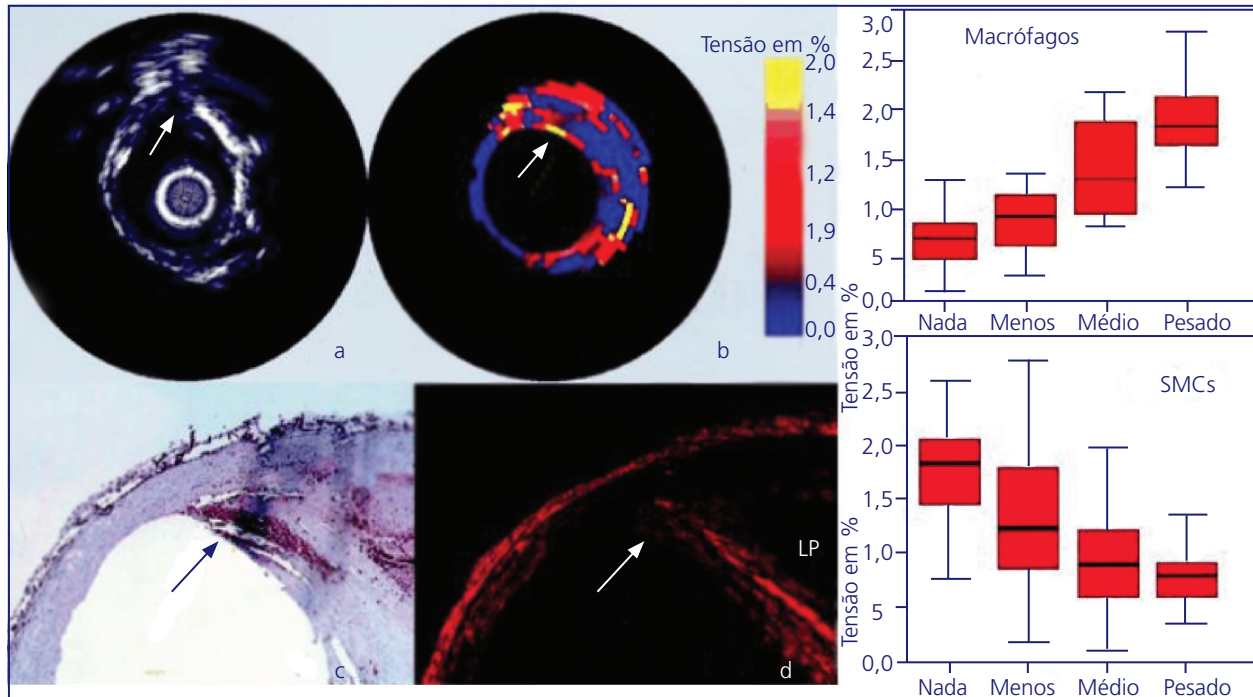
### Palpografia

A relação estresse-tensão em lesões coronárias pode ter um papel significativo na ruptura das placas e pode ser identificada por outra técnica derivada da USIV, denominada elastografia ou palpografia.<sup>13</sup> As alterações na pressão arterial (estresse) podem induzir uma deformação da capa fibrosa (tensão), a qual pode ser quantificada e exibida em uma escala codificada a cores, como se nota na Figura 29.18. A cor púrpura indica uma região de baixa tensão, que é dura, portanto, pouco maleável ou rígida, enquanto o amarelo indica uma região de tensão elevada que é mole, deformável e, portanto, potencialmente adequada à ruptura da placa.<sup>72</sup> Estudos realizados no Thoraxcenter documentaram elevada sensibilidade e especificidade dessa técnica, com uma deformação de mais de 2% refletindo infiltração aumentada por macrófagos e redução do conteúdo de células musculares lisas e colágeno,<sup>81</sup> como mostra a Figura 29.19. Essa técnica pode, pois, fornecer informações valiosas para a detecção de FACE. Para a estratificação do risco dos pacientes, o Thoraxcenter elaborou uma escala designada como Rotterdam Classification (ROC), dividindo a tensão em quatro classes, a pior das quais é ROC IV, com deformação  $> 1,2\%$ . Três observações clínicas são consistentes:<sup>72</sup>

- o número de pontos de tensão elevada aumenta paralelamente ao nível da proteína C-reativa;
- a tensão é maior em pacientes apresentando infarto do miocárdio com elevação do segmento ST que em pacientes com angina instável ou estável;
- o tratamento agressivo com o uso de estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina, clopidogrel e ácido acetilsalicílico pode reduzir, em seis meses, a intensidade e a frequência desses pontos de tensão elevada.

Essa técnica específica não se destinava a avaliar nenhum dos outros componentes dos FACH. Então, a espessura da capa fibrosa, o centro ne-

croado, o grau de remodelamento, a neovascularização e as HIP não se prestam à avaliação por palpografia.



**Figura 29.19** Placa vulnerável marcada na USIV **A**, ao elastograma **B**, à coloração para macrófagos **C**, e corada para colágeno **D**. No elastograma, uma placa vulnerável é indicada por uma tensão elevada na superfície. Na histologia correspondente, pode-se ver uma grande quantidade de macrófagos **C**, juntamente com uma capa fina **D**, e um acúmulo de lipídeos (LP). Ver também as representações em quadro menor, correlacionando o conteúdo de macrófagos (acima à direita) ao conteúdo de células musculares lisas (abaixo à direita) ao nível de tensão. Níveis elevados de tensão se associam a aumentos significativos no conteúdo de macrófagos e a reduções significativas no conteúdo de células musculares lisas. SMC = células musculares lisas.

Fonte: Adaptado de Schaar et al.<sup>81</sup>

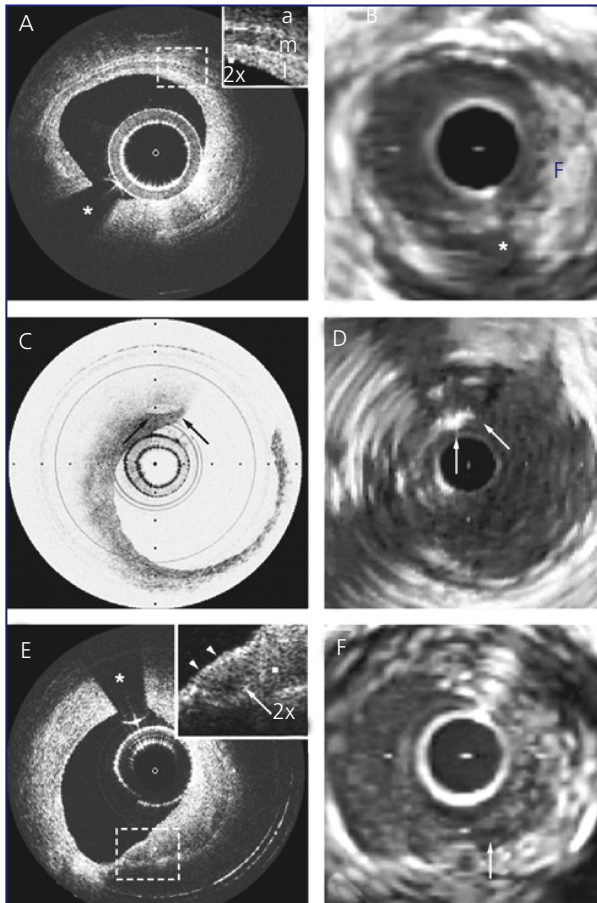
### Tomografia por convergência óptica (OCT)

Uma nova técnica de aquisição de imagens intravasculares de alta resolução, a tomografia por convergência óptica (OCT), parece muito promissora na identificação de FACH. Ela é baseada em cateteres, mede a luz infravermelha refletida por retrodifusão e proporciona a mais alta resolução entre todas as modalidades invasivas (de 5 a 20  $\mu\text{m}$ ).<sup>82</sup> Foram obtidas excelentes correlações histopatológicas, tanto em tecido coronário humano como em modelos animais, destacando-se sensibilidade e especificidade de 92 e 94%, respectivamente, para placas ricas em lipídios, 95 e 100% para placas fibrocalcíficas, e 87 e 97% para placas fibrosas.<sup>82</sup> A soberba resolução

permite a obtenção de imagens detalhadas, como é mostrado na Figura 29.20. A principal limitação da OCT é a necessidade de se causar o deslocamento do sangue no vaso com uma irrigação de solução salina, tornando difícil o uso dessa técnica na avaliação de segmentos longos. Todavia, avanços recentes usando a aquisição de imagens no domínio da frequência óptica (IDFO) permitem a aquisição de imagens abrangentes de alta velocidade, com o exame de até 5 cm com uma única irrigação por solução salina, como se vê na Figura 29.21.<sup>83</sup>

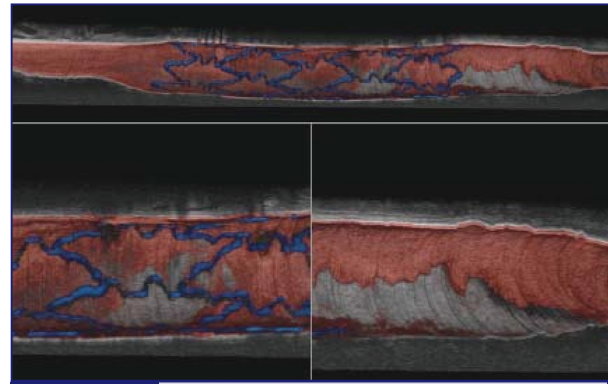
Considerando todos esses fatos promissores sobre a OCT, o intervencionista necessita de informações objetivas quanto à capacidade desta técnica na

detecção de FACH, as quais podem ser resumidas da forma apresentada a seguir.



**Figura 29.20** Imagens tomográficas por coerência óptica *in vivo* de diferentes tipos de placas coronárias com paradas pela ultrassonografia intravascular dos locais correspondentes. **A.** Placa fibrosa: de 9 a 2 horas, é mostrada a estrutura de três camadas de uma hiperplasia da íntima típica e no quadro menor é mostrada uma área ampliada. Um padrão de sinal forte e homogêneo indica uma placa fibrosa. **B.** Placa fibrosa: a imagem ultrassonográfica correspondente a A. **C.** Placa calcificada: uma região de sinal fraco circundada por bordas nítidas constitui uma placa calcificada, que está delineada claramente (setas). **D.** Placa calcificada: na imagem ultrassonográfica intravascular correspondente, o cálcio é identificado com facilidade, mas o sinal forte obscurece a estrutura em frente ao depósito de cálcio e um artefato de sombra retrógrada obscurece a estrutura atrás do depósito. **E.** Placa rica em lipídeos: uma região de sinal fraco (seta no quadro menor), circundada por bordas difusas e separada por uma capa fibrosa fina (pontas de seta no quadro menor) é consistente com um FACH. **F.** Placa rica em lipídeos: a imagem ultrassonográfica intravascular correspondente sugere uma região ecotransparente superficial.

Fonte: Adaptado de<sup>82</sup>. Abreviações: a = adventícia; i = íntima; m = média.



**Figura 29.21** Aquisição de imagem OFDI *in vivo* de um stent coronário colocado no modelo suíno. O endotélio normal é visto em vermelho, as dissecções induzidas pelo balão durante a colocação do stent são vistas em branco e as hastes do stent são vistas em azul.

Fonte: Reproduzido de Bouma et al.<sup>83</sup>

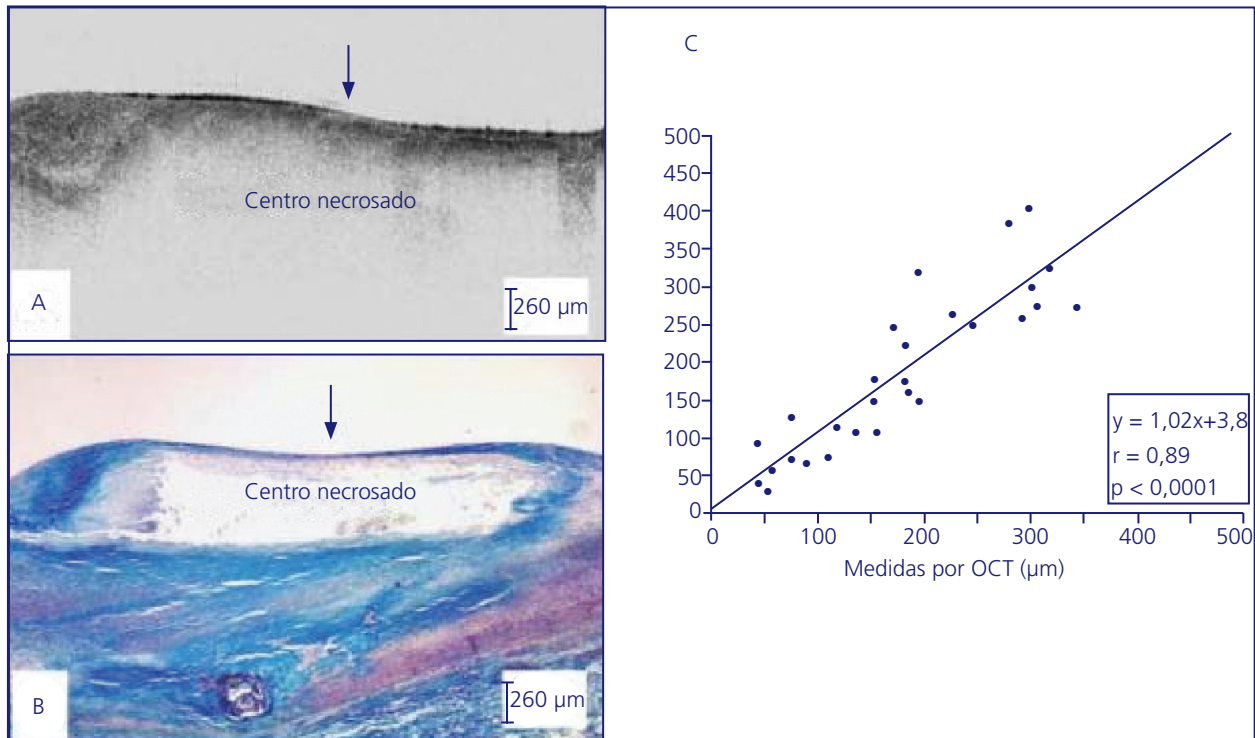
### Espessura da capa fibrosa

A OCT é a única técnica de aquisição de imagens que pode identificar placas com espessura da capa  $\leq 65 \mu\text{m}$ . Isso foi demonstrado por estudos histológicos usando uma análise de regressão linear adequada e mostrando excelentes correlações entre a OCT e a micrometria ocular (microscopia ótica), com um valor R de 0,89, como se mostra na Figura 29.22. Foram realizados, então, estudos *in vivo* com pacientes para a identificação dos FACH. A espessura da capa fibrosa foi menor em pacientes apresentando infarto agudo do miocárdio, intermediária em pacientes apresentando SCA e maior em pacientes com angina estável crônica,<sup>84</sup> como é indicado na Figura 29.23. Utilizando-se essa análise, a OCT pode estimar a incidência de FACH de acordo com a síndrome clínica, também ilustrada na Figura 29.23.

### Área do centro necrosado

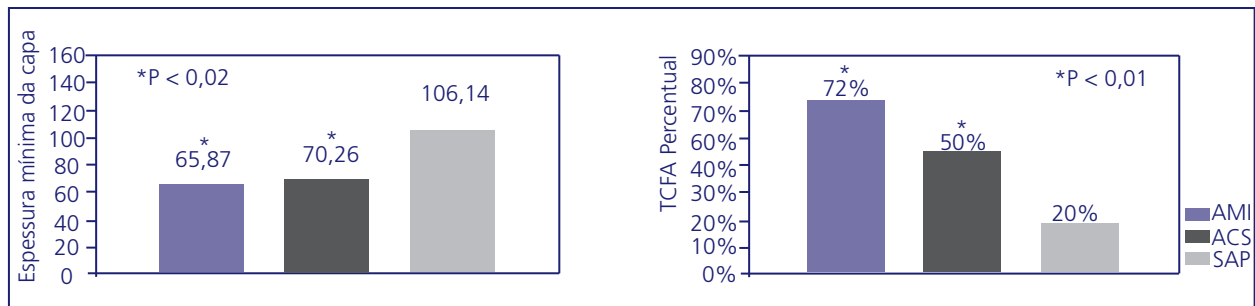
A reserva lipídica e o centro necrosado têm sinal fraco, sendo, então, mal delineados em relação ao tecido circunvizinho. A placa rica em lipídios pode ser reconhecida, portanto, pela presença de grandes áreas de regiões de sinal fraco mal definidas, evidentes a olho nu, como se vê na Figura 29.20C. Por outro lado, quando a capa é espessa e o sinal é forte, o operador pode dizer que o sinal está vindo





**Figura 29.22** Avaliação tomográfica por convergência óptica da espessura da capa fibrosa. **A.** Espessura mínima da capa fibrosa de 44,1 μm à OCT (seta negra), obtida da placa ilustrada adiante. **B.** Espessura mínima da capa fibrosa medindo 40,4 μm à histologia (seta negra). O centro necrosado é visualizado por sob a capa fibrosa. **C.** Análise de regressão linear demonstrando uma correlação excelente entre as medidas por OCT e por histologia em 29 placas ateroscleróticas humanas.

Fonte: Reproduzido de Jang IK et al.<sup>141</sup>



**Figura 29.23** Quantificação *in vivo* da espessura da capa fibrosa pela OCT. Essa medida foi menor em pacientes que apresentaram infarto agudo do miocárdio, intermediária em portadores de SCA e maior em pacientes com angina estável crônica.<sup>84</sup>

Fonte: Reproduzido de Jang et al.<sup>84</sup>

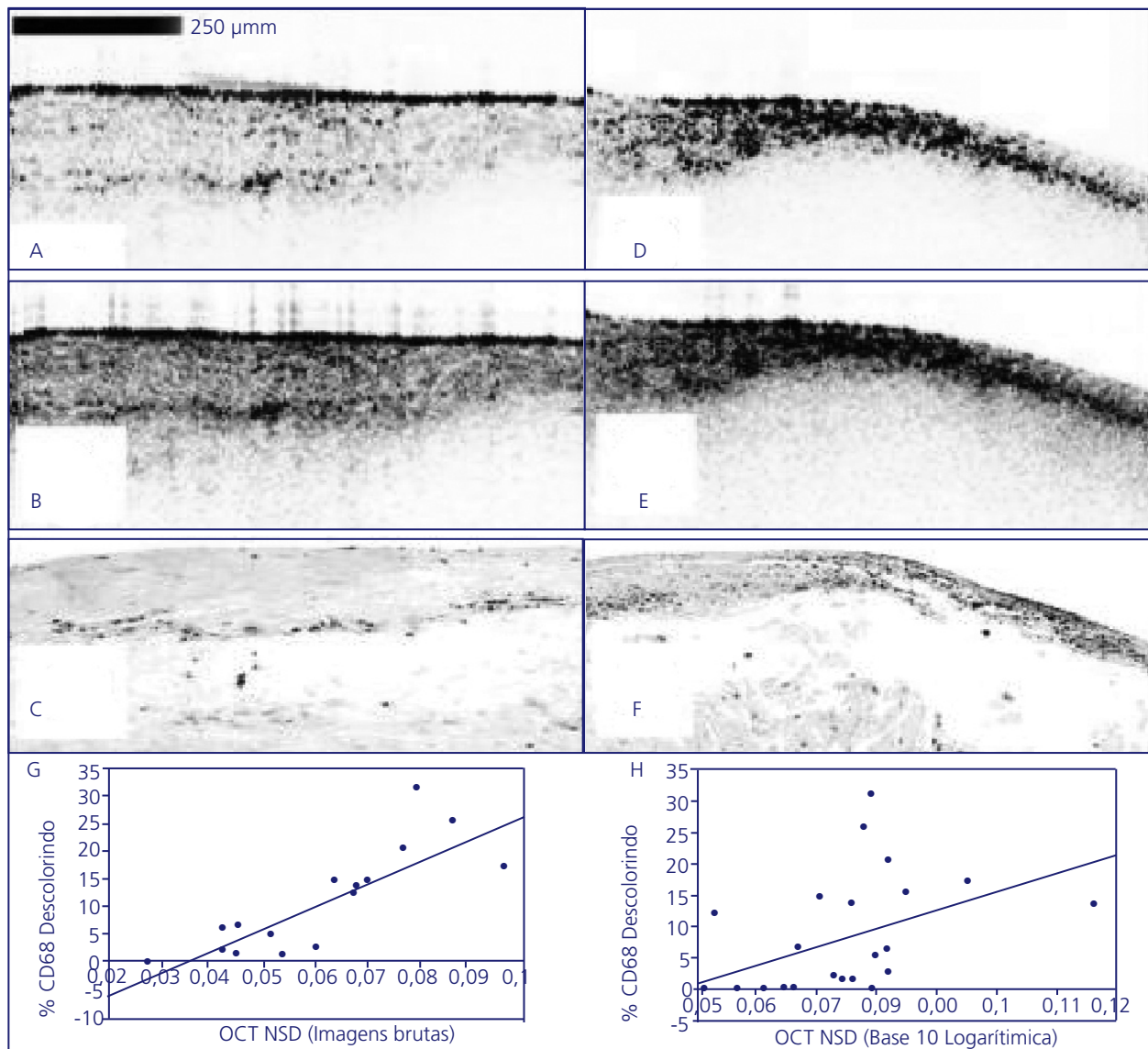
de uma placa fibrosa constituída principalmente de colágeno, conforme ilustrado anteriormente nas Figuras 29.20A, 29.22 e 29.24. Deve-se notar que foram recentemente obtidas correlações lineares do colágeno de placas coronárias humanas, mostrando representações da regressão entre OCT e

o colágeno medido com um valor de correlação de 0,475 ( $p < 0,002$ ), e os valores preditivos para o colágeno ficaram entre 89 e 93%.<sup>85</sup> Ainda assim, é importante destacar que a OCT não validou as áreas do centro necrosado tão bem quanto a espessura da capa e o colágeno.

*Inflamação da placa*

Conforme discutido em relação à espessura da capa, a resolução da OCT permite a identificação correta de macrófagos nas placas ateroscleróticas.<sup>82</sup> A primeira correlação *in vitro* foi obtida por Tearney e cols.,<sup>86</sup> que identificaram múltiplos fortes reflexos por retrodifusão de capas com abundante infiltração de macrófagos, ocasionando uma variância relativamente alta do sinal OCT. Essa variância do sinal foi proces-

sada, usando-se a transformação logarítmica, como se vê na Figura 29.24 (A a F). A análise de regressão linear mostrou correlações para dados brutos e logarítmicos obtidos por OCT referentes a macrófagos submetidos à imunocoloração de 0,84 ( $p < 0,0001$ ) e 0,47 ( $p < 0,05$ ), respectivamente, como mostra a Figura 29.24 (G a H). Estudos *in vivo* mostraram, então, densidade aumentada de macrófagos em pacas rotas de pacientes apresentando SCA (tanto em lesões

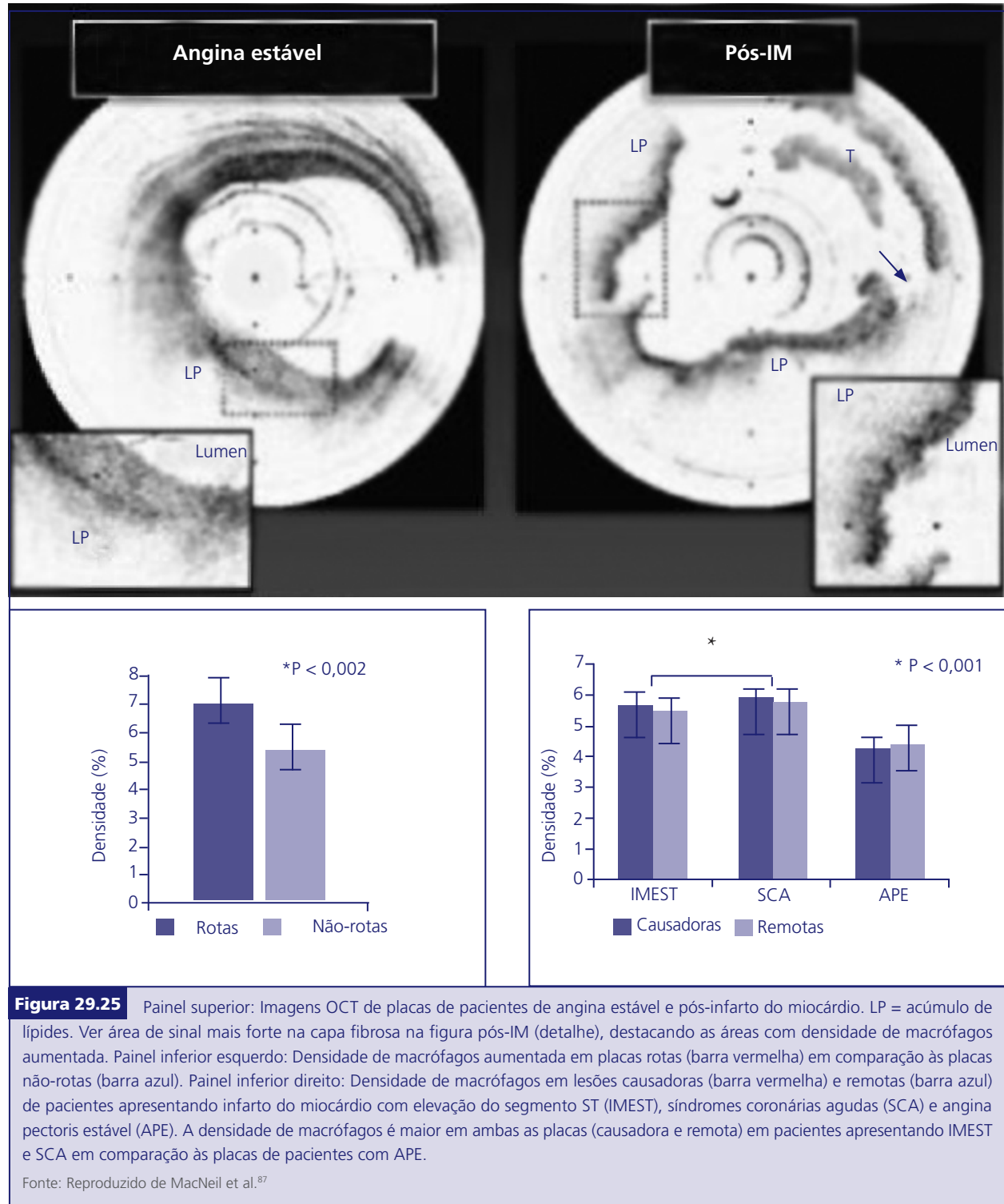


**Figura 29.24** Imagens OCT brutas **A.** e em base logarítmica 10 **B.** de um fibroateroma com densidade baixa de macrófagos na capa fibrosa. **C.** Histologia correspondente de A e B (imunoperoxidase CD68; aumento original 100x). Imagens OCT brutas **D.** e em base logarítmica 10 **E.** de um fibroateroma com densidade elevada de macrófagos na capa fibrosa. **F.** Histologia correspondente a D e E (imunoperoxidase CD68, aumento original 100x). Correlação entre as imagens OCT brutas **G.** e em base logarítmica 10 **H.** com coloração para NSD e para a área percentual CD68 (losangos, dados NSD; linha sólida, ajuste linear).

Fonte: Reproduzido, com permissão, de Tearney et al.<sup>86</sup>

responsáveis por eventos clínicos como em lesões não responsáveis por esses eventos), em comparação

a placas não-rotas de pacientes com angina estável crônica,<sup>87</sup> como se pode ver na Figura 29.25.



### *Grau de remodelamento positivo*

A OCT tem uma penetração limitada e exige um campo sem sangue para a obtenção de boas imagens. A quantificação adequada do remodelamento ocorre a partir de múltiplas imagens, com a identificação precisa dos segmentos normais da parede vascular proximal e distalmente à estenose, conforme discutido anteriormente neste capítulo. Considerando-se que as imagens OCT são de difícil obtenção e que a penetração das placas é limitada, a OCT pode não quantificar corretamente o remodelamento. Esta é uma limitação significativa da OCT.

### *Neovascularização das placas e HIP*

A OCT é o padrão-ouro para quantificar-se a neovascularização e os efeitos de novas terapias antiangiogênicas em outras doenças comuns, como a degeneração macular relacionada à idade, a neovascularização coroidal extrafóvea e a retinopatia diabética proliferativa.<sup>66</sup> Até a publicação deste texto, contudo, não houve estudos testando a OCT na avaliação da neovascularização aterosclerótica ou de HIP. Ainda assim, é provável que a OCT reproduza sua resolução e seu valor clínico na oftalmologia caso seja testada para quantificar a neovascularização da aterosclerose no laboratório de cateterismo cardíaco.

### *Aquisição de imagens por ressonância magnética intravasculares (RMiv)*

A aquisição de imagens por RM tem sido cada vez mais reconhecida como uma abordagem potencial para a quantificação da carga de placas ateroscleróticas e da composição das lesões.<sup>55</sup> A RM permite a avaliação tridimensional de estruturas vasculares com a representação notável dos diversos componentes da placa aterosclerótica, incluindo lipídios, tecido fibroso, cálcio e a formação de trombos.<sup>88</sup> Além disso, a combinação da RM à escolha de alvos celulares e moleculares está fornecendo dados importantes sobre a atividade biológica de placas vulneráveis de alto risco, especialmente no caso de lesões carotídeas e aórticas.<sup>89</sup> A caracterização pela RM de placas coronárias, no

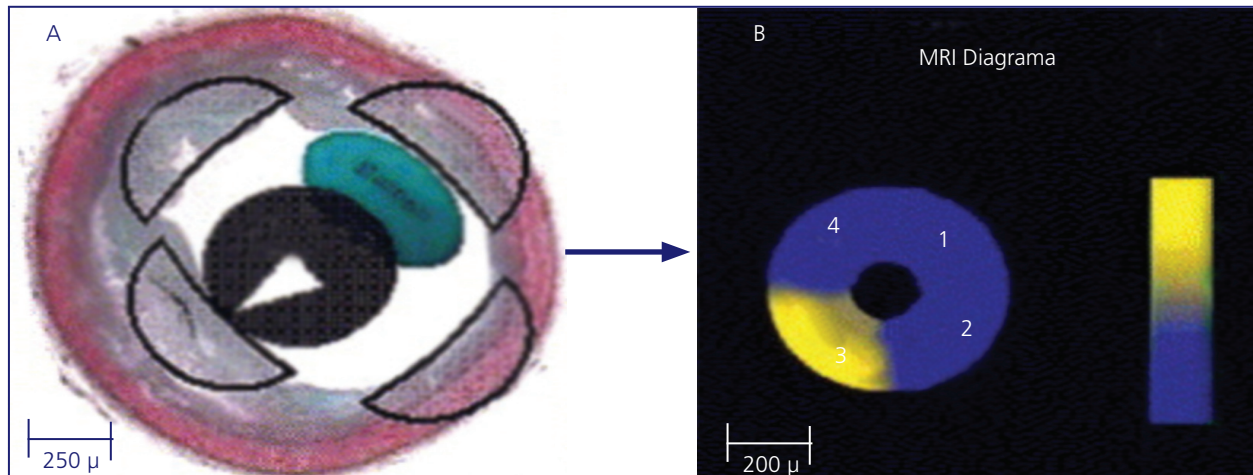
entanto, é consideravelmente mais difícil. A posição intratorácica profunda das artérias coronárias (de 4 a 10 cm da superfície), as dimensões menores e o trajeto irregular e tortuoso desses vasos em movimento contínuo exacerbam ainda mais o problema, ocasionando uma redução na qualidade da imagem.<sup>90</sup>

Enquanto a resolução convencional da RM é de aproximadamente 460  $\mu\text{m}$ , a resolução da RM intravascular (RMiv) foi melhorada para 250  $\mu\text{m}$ . Em consequência disso, a RMiv pode fornecer informações valiosas na caracterização de placas em lesões coronárias. Buscando atingir esse objetivo, a RMiv foi submetida a testes bem sucedidos e está, atualmente, sendo avaliada em estudos clínicos agressivos nos EUA e na Europa, com mais de 100 pacientes já recrutados. A RM exige, assim, uma atenção cuidadosa quanto à capacidade de detecção de FACH, o que pode ser resumido da maneira apresentada a seguir.

### *Espessura da capa fibrosa e centro necrosado*

Conforme afirmado anteriormente, a resolução da RMiv é superior a 65  $\mu\text{m}$ . Por isso, a RM é limitada na identificação de FACH. Para superar essa limitação, a superfície luminal da placa é avaliada simultaneamente em duas faixas separadas: uma faixa luminal superficial, de 0 a 100  $\mu\text{m}$ , e uma faixa mais profunda, de 100 a 250  $\mu\text{m}$ .<sup>91</sup> Os FACH foram, então, definidos como a presença de uma fração lipídica aumentada na faixa superficial (0 a 100  $\mu\text{m}$ ), o que denota, por sua vez, a presença de uma capa fibrosa fina, assim como o aumento dos lipídios na faixa profunda, que indica a presença de um centro necrosado ou uma concentração aumentada de células ricas em lipídios. Reciprocamente, a ausência de lipídios na faixa superficial pode ser indicativa de uma capa fibrosa espessa, que se associa a lesões mais estáveis.<sup>91</sup> Com a ajuda de um balão parcialmente inflado, o cateter de RM obtém imagens em quatro quadrantes, como ilustra a Figura 29.26. Em cada quadrante, a porcentagem de lipídios é avaliada simultaneamente tanto na faixa superficial como na profunda, e os dados são integrados de modo a produzir uma representação





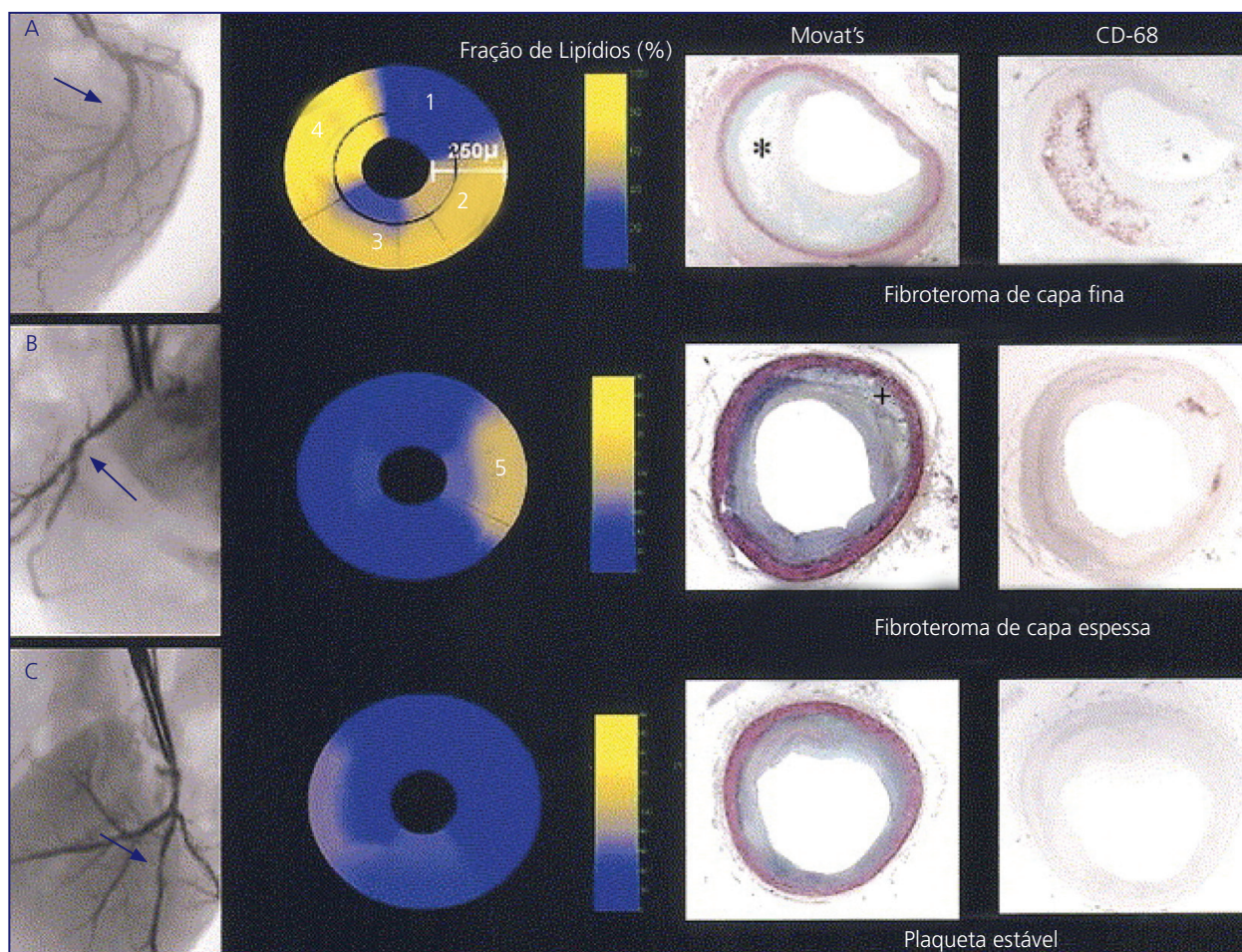
**Figura 29.26** A. Ilustração do cateter de aquisição de imagens por ressonância magnética (RM), com áreas de aquisição de imagens superpostas a um corte transversal de uma artéria coronária humana. O exame da parede arterial é formado por quatro quadrantes, constituindo cada um deles um campo de visão. Um campo de visão único é denotado pela ponta de seta branca. B. O diagrama RM mostra a fração lipídica em cada quadrante avaliada pelo cateter. Nessa ilustração específica uma concentração lipídica aumentada é notada unicamente no quadrante 3, que apresenta cor amarela. Os quadrantes 1, 2 e 4 são mostrados em azul, indicando um conteúdo lipídico baixo ou um conteúdo fibroso aumentado.

visual circular com codificação de cores. A imagem resultante disso representa a soma das quatro faixas superficiais e das quatro faixas profundas dos quatro quadrantes. Foram feitos estudos de validação usando, ao todo, 34 placas humanas (aórticas e coronárias). Os exemplos são mostrados na Figura 29.27. Os resultados da histologia, além dos dados aórticos, resultaram em sensibilidade de 100% e especificidade de 89%.<sup>91</sup>

### Inflamação da placa

Com a vantagem da seleção de alvos moleculares, a RM pode obter imagens dos macrófagos usando vias diferentes.<sup>92</sup> Já se dispõe, nos dias de hoje, de alguns compostos, alguns meios de contraste e algumas nanopartículas para se ter moléculas diferentes nos macrófagos como alvo.<sup>93</sup> As partículas ultrapequenas e superparamagnéticas de compostos de óxido de ferro, também designadas como nanopartículas magnéticas, são incorporadas por receptores dos macrófagos e podem ter suas imagens adquiridas de forma apropriada pela RM, como mostra a Figura 29.28. Além da captação pelos receptores dos macrófagos, podem-se obter imagens das células inflamatórias usando-se como alvo a atividade metabólica e proteolítica. A combinação de RM e tomografia por emissão

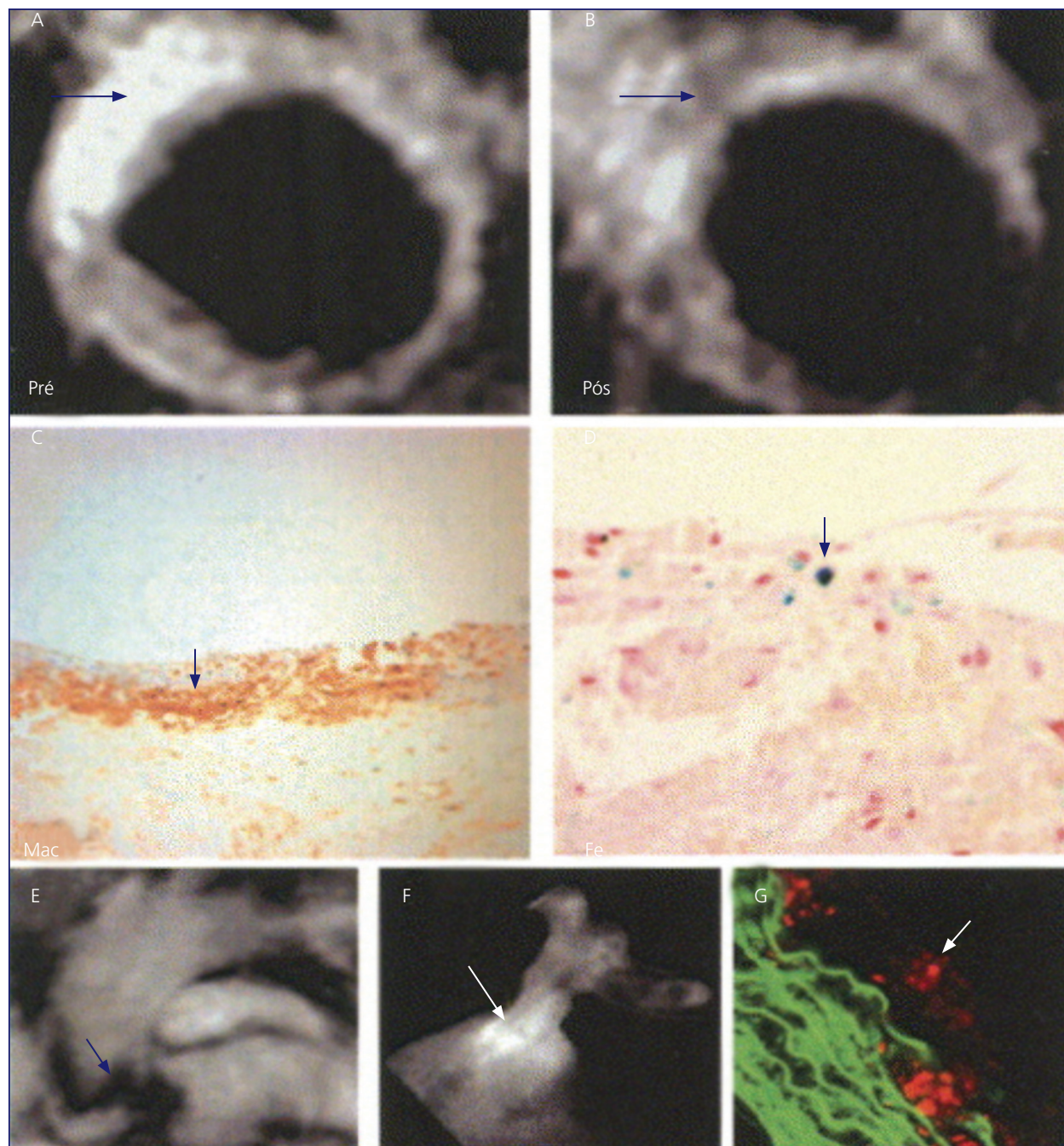
de positrons por <sup>18</sup>Fluorodesoxiglicose adquiriu com sucesso imagens da atividade metabólica de macrófagos das placas em pacientes com aterosclerose carotídea sintomática, como se observa na Figura 29.29.<sup>94,95</sup> A atividade proteolítica pode ser identificada pela RM tendo como alvo catepsina-B, MPM e mieloperoxidase, conforme revisto recentemente.<sup>93</sup> Os meios de contraste, incluindo as imunomicelas contendo gadolínio, também podem identificar células inflamatórias na aterosclerose.<sup>96</sup> Finalmente, a aquisição de imagens da interleucina 2<sup>97</sup> e da apoptose<sup>98</sup> também pode proporcionar uma estimativa do conteúdo de macrófagos em placas ateroscleróticas. Deve-se notar que a aquisição de imagens por RM só está disponível como um recurso não-invasivo. Para tornar-se útil na aquisição de imagens de placas coronárias, a RMiv vai precisar de uma resolução mais alta e de razões sinal/ruído que possam ser obtidas com cabos RMiv.<sup>91</sup> Como alternativa, novas nanopartículas magnéticas, como aquelas que permitem a aquisição concomitante de imagens de fluorescência próximo do espectro infravermelho,<sup>99</sup> podem permitir a aquisição de imagens ópticas sequenciais de macrófagos coronários, também por meio de cateteres intravasculares.<sup>93</sup>

**Figura 29.27**

O exame de aquisição de imagens por ressonância magnética (RM) demonstra uma correlação excelente com a histologia. São mostrados a angiografia coronária, a RM e cortes transversais histológicos de três lesões coronárias intermediárias. Uma seta no angiograma mostra o local do exame. A RM correspondente é mostrada na segunda coluna, enquanto os cortes histológicos das seções examinadas são mostrados na terceira e quarta colunas (corante Movat pentacromo e para anticorpos anti-CD68, respectivamente). **A.** Fibroateroma de capa fina (esquerda para a direita) na artéria descendente anterior esquerda proximal; a RM mostra a presença de um elevado conteúdo lipídico em três quadrantes (2 a 4). O quadrante 1 tem pouco lipídio na parede, conforme indicado pela ausência de células espumosas ao corante Movat ou de macrófagos à coloração para CD68. O quadrante 2 apresenta concentrações lipídicas moderadamente aumentadas, conforme indicado por um índice fracional lipídico aproximado de 60%. O quadrante 3 apresenta um aumento dos lipídeos unicamente na camada mais profunda, enquanto o quadrante 4 apresenta elevados índices fracionais lipídicos ( $\pm 100\%$ ) na camada superficial e na profunda. Aproximadamente 75% da circunferência arterial é rica em lipídeos. A imagem RM corresponde bem à histologia subsequente, pois o corte corado pelo Movat mostra um grande centro necrosado (\*) e uma capa fibrosa fina e a coloração imuno-histoquímica associada mostra uma coloração acentuadamente positiva para CD68 na área correspondente ao quadrante 4 da imagem RM. **B.** Fibroateroma de capa espessa na artéria coronária direita. A imagem RM mostra uma ausência de conteúdo lipídico na camada superficial (azul); um grau leve de aumento da concentração lipídica é observado, porém, na faixa profunda ( $> 100 \mu\text{m}$  da luz, apenas no quadrante 5). O índice fracional lipídico é de cerca de 50%. O corte histológico correspondente mostra um fibroateroma de capa espessa com um pequeno centro necrosado profundo (+), confirmado pela coloração anti-CD68, correspondendo à imagem RM. Como há pouco ou nenhum lipídio na camada superficial, essa lesão é considerada como um fibroateroma de capa espessa. **C.** Lesão estável. Uma estenose leve é vista à angiografia no ramo intermediário da artéria coronária esquerda. A imagem RM da lesão não mostra nenhum aumento na concentração de lipídios nas faixas superficial e profunda do quadrante, indicando a presença de uma lesão fibrosa (portanto, imagem azul). Esse diagnóstico foi confirmado pela histologia como uma hiperplasia adaptativa da íntima, sendo a coloração anti-CD68 negativa para células espumosas ou um centro necrosado.

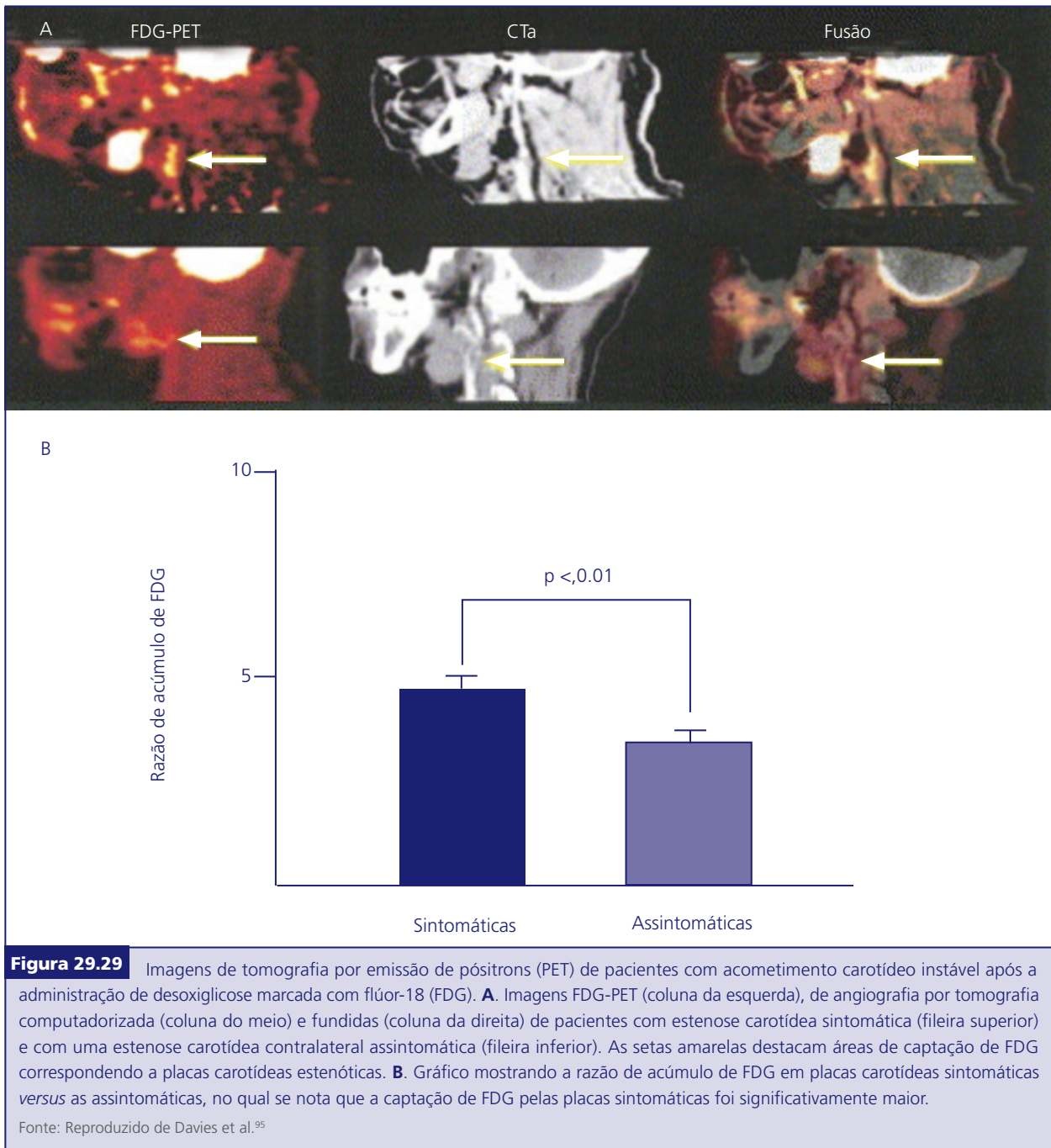
Fonte: Reproduzido de Schneiderman et al.<sup>91</sup>





**Figura 29.28** Imagem por ressonância magnética celular de endocitose de um macrófago (Mac) em aterosclerose clínica e experimental usando nanopartículas magnéticas. **A.** A injeção de nanopartículas magnéticas dextranadas (ferumoxtran, 2,6 mg/kg) produz uma perda focal do sinal numa placa carotídea de um paciente neurologicamente sintomático (acima, imagens “pré” e “pós”, seta). O exame histológico do espécime obtido por endarterectomia carotídea mostra a colocalização de macrófagos (**C.** anticorpo anti-CD68 de macrófagos, aumento original 100x) e ferro (**D.** corante ferro de Perls, contracorante vermelho neutro; aumento original 400x). **B.** Imagem por ressonância magnética em múltiplas modalidades e imagem fluorescente próxima do infravermelho usando uma nanopartícula magnetofluorescente. **E.** Imagem por ressonância magnética com controle eletrocardiográfico e respiratório de 9,4T in vivo de um camundongo deficiente em apolipoproteína E  $-/-$ . A injeção de uma nanopartícula magnética dextranada fluorescente próxima do infravermelho de tipo clínico (15 mg/kg de ferro, tempo de circulação de 24 horas) produz uma perda focal de sinal na raiz aórtica, um conhecido local de aterosclerose em camundongos apo E  $-/-$ . **F.** Imagem com refletância de fluorescência da aorta ressecada confirmando um sinal fluorescente próximo do infravermelho focal na raiz aórtica (seta). **G.** À microscopia por fluorescência, a nanopartícula magnetofluorescente próxima do infravermelho se acumula em macrófagos da íntima (vermelho, seta) em cortes de placas da raiz aórtica (aumento original 200x). Em contraste, células musculares lisas (coradas aqui por um anticorpo fluorescente espectralmente distinto a  $\alpha$ -actina, verde) modestamente colocalizada às nanopartículas magnetofluorescentes.

Fonte: Reprtoduzido de Jaffer et al.<sup>93</sup>



### Grau de remodelamento positivo

A avaliação do remodelamento requer o delineamento perfeito da lâmina elástica externa, tanto no local da placa como no segmento de referência. O estágio atual da RMiv não propicia esse grau de delineamento, de modo que ela não pode quantificar o remodelamento. Todavia, estudos contínuos

das coronárias por RMiv documentaram o grau de remodelamento usando a USIV concomitante.

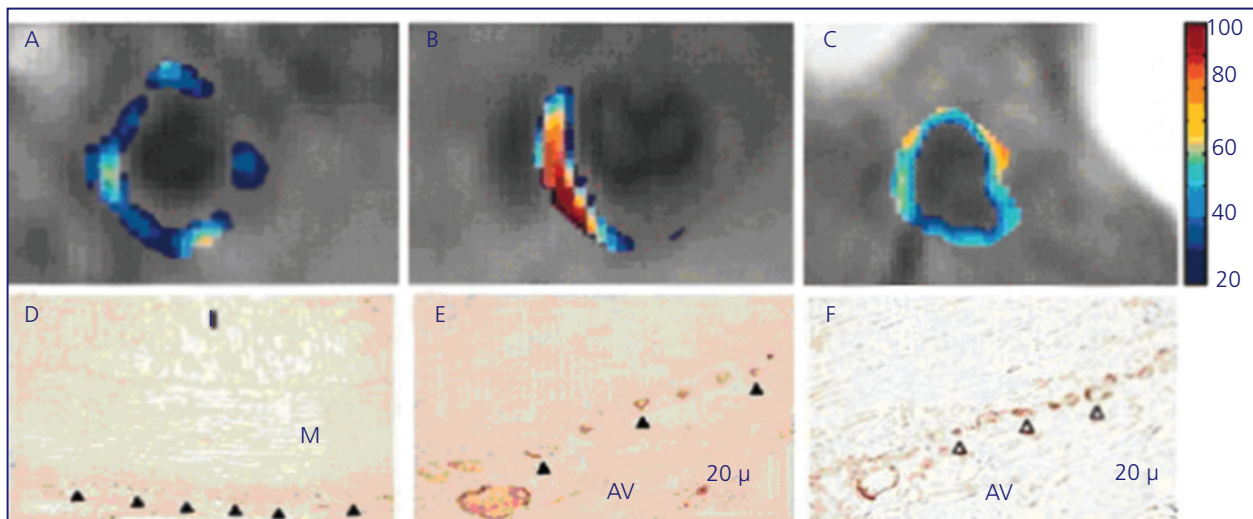
### Neovascularização da placa

Como princípio geral, a aquisição de imagens moleculares para angiogênese tem como alvo células endoteliais (CE).<sup>100</sup> CE em proliferação



respondem à sinalização por moléculas de adesão, como a integrina  $\alpha_v\beta_3$ , que promove a angiogênese sinalizando o fator de crescimento de fibroblastos básico, ou  $\alpha_v\beta_5$ , que promove a angiogênese pela sinalização do fator de crescimento endotelial vascular. Winter e cols. avaliaram neovasos ateroscleróticos usando nanopartículas paramagnéticas dirigidas a  $\alpha_v\beta_3$  em coelhos portadores de hipercolesterolemia,<sup>101</sup> como se vê na Figura 29.30. Outros alvos moleculares foram marcados com sucesso para a aquisição de imagens da aterosclerose. Matter e cols.<sup>102</sup> escolheram como alvo um anticorpo específico contra o extradomínio B da fibronectina, marcado com radioiodo e fluoróforos infravermelhos e injetado por via intravenosa em camundongos nocaute-

ApoE ateroscleróticos. Estudos imunohistoquímicos revelaram uma expressão aumentada do extradomínio B não apenas em placas murinas, mas também em placas humanas, nas quais ele foi encontrado predominantemente em torno dos *vasa vasorum*.<sup>102</sup> Finalmente, a molécula de adesão a células vasculares (MACV)-1, um componente criticamente importante da cascata de adesão leucócito-endotelial, foi usada como alvo de forma eficaz com o uso de sequências peptídicas obtidas por representação de fagos e nanopartículas multimodais para a aquisição de imagens moleculares por fluorescência e RM em camundongos nocaute-ApoE, acrescentando mais um método à investigação da angiogênese em placas ateroscleróticas.<sup>103</sup>



**Figura 29.30** RM molecular de neovasos arteriais em coelhos alimentados com colesterol. É mostrada a intensificação percentual do sinal da adventícia (falsamente colorido de azul para vermelho) em segmentos aórticos na artéria renal **A**, aorta média **B**, e diafragma **C**, 2 horas após a administração de nanopartículas marcadas com Gd dirigidas a  $\alpha_v\beta_3$ . A imuno-histoquímica da  $\alpha_v\beta_3$ -integrina **D**, demonstrou um espessamento da íntima **I** e coloração para  $\alpha_v\beta_3$ -integrina em neovasos da adventícia (pontas de seta negras). A imunocoloração na aorta de animais alimentados com colesterol em **A** a um aumento de 600x delinea a  $\alpha_v\beta_3$ -integrina neovascular **E** (setas sólidas) e a expressão de moléculas de adesão a plaquetas e a células endoteliais **F** (setas abertas) na interface entre a média (M) e a adventícia (Av).

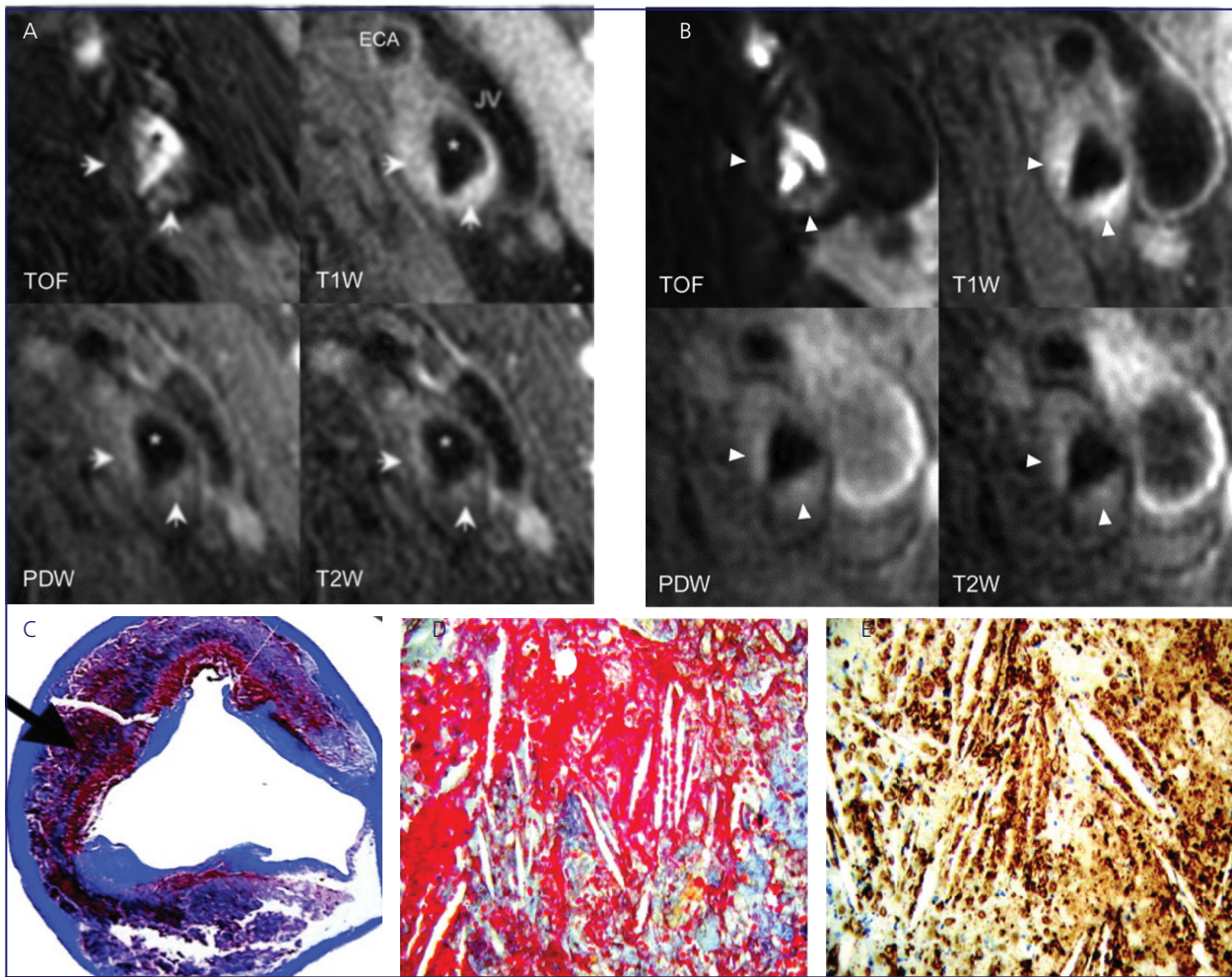
Fonte: Reproduzido de Winter PM et al.<sup>101</sup>

## HIP

A avaliação de HIP carotídeas humanas foi muito bem realizada por Takaya e cols.<sup>104</sup>, como ilustra a Figura 29.31. Tem relevância clínica o fato de que as HIP detectadas pela RM se associam a

um aumento significativo nos eventos vasculares cerebrais subsequentes (razão de risco, 5,2;  $p = 0,005$ ).<sup>105</sup> Outros investigadores confirmaram esses achados,<sup>106</sup> destacando o valor das HIP detectadas pela RM na aterosclerose complexa.





**Figura 29.31** A. Intensidade de sinal de uma hemorragia do tipo II ao exame basal. A hemorragia do tipo II é definida por sinais hiperintensos a imagens TOF, T1 ponderadas, PDW e T2 ponderadas da artéria carótida interna esquerda (seta). Os asteriscos mostram a localização da luz. B. Imagens do exame de seguimento a 18 meses mostraram um padrão semelhante de intensidade do sinal nas mesmas regiões (pontas de seta). C. Corte correspondente corado por tricromo de Mallory do espécime excisado da ACE. D. Campo em grande aumento (400x) obtido da região (seta em C) profundamente no centro necrosado mostrando resíduos hemorrágicos e fendas de colesterol. E. Imunocoloração por glicoforina A da mesma região (400x) num corte adjacente mostrando uma extensa coloração de resíduos hemorrágicos e indicando a presença de membranas eritrocitárias. Abreviações: JV = veia jugular; ECA = artéria carótida externa.

Fonte: Reproduzido de Takaya et al.<sup>104</sup>

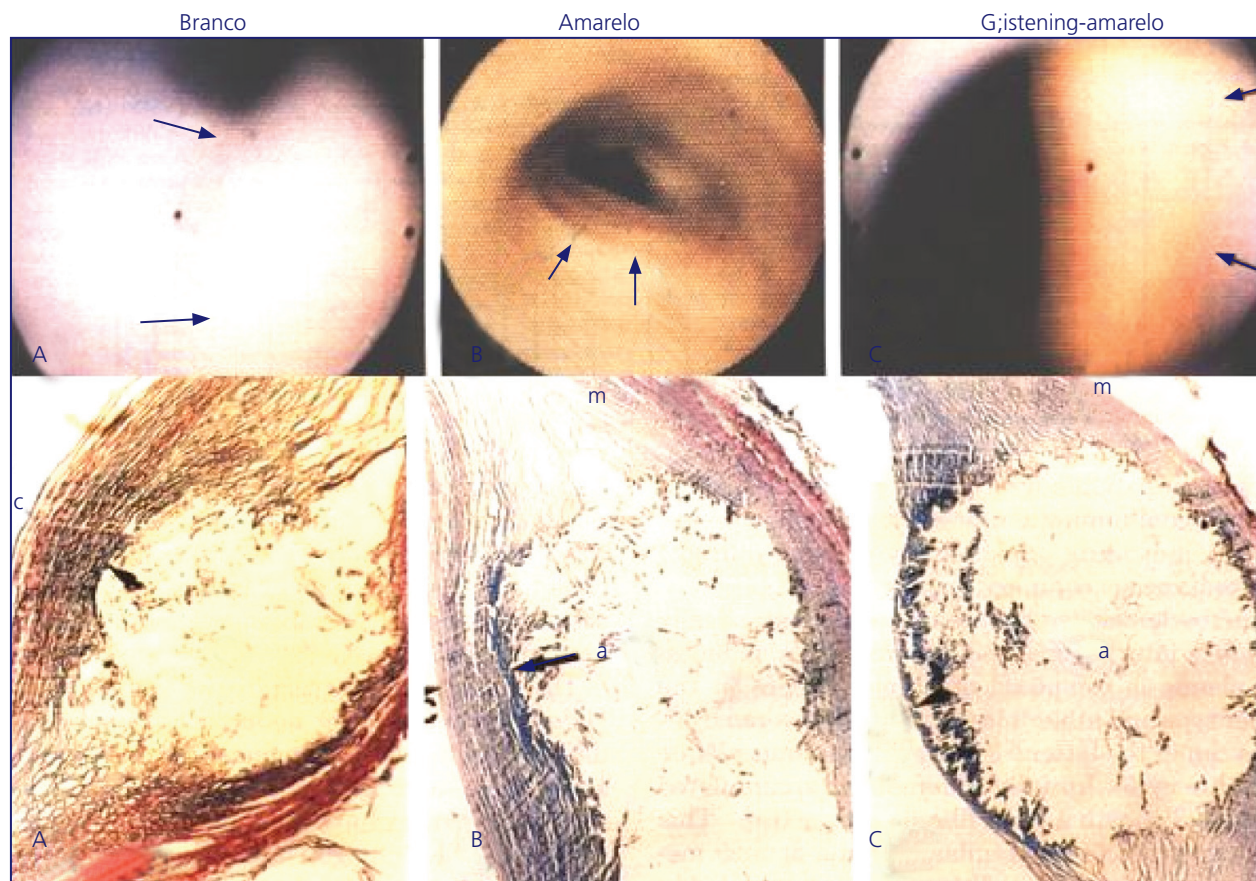
### Angioscopia

A visualização direta das placas ateroscleróticas pode fornecer informações sobre a sua composição. A classificação angioscópica das lesões coronárias é feita com base na cor das placas em um campo sem sangue. Placas brancas, amarelas e amarelo-brilhantes foram citadas e estudadas em pacientes portadores de DAC. Com valor clínico significativo, Uchida e cols. avaliaram o valor clínico prospectivo desses três tipos diferentes de placas em um estudo angioscópico prospectivo de três vasos incluindo 157 pacientes apresentando angina estável crônica.<sup>107</sup>

A incidência de SCA foi avaliada 12 meses depois. A maioria dos pacientes (75%) apresentou placas brancas, que se associaram a incidência baixa de SCA (3,3%). O segundo grupo de pacientes (18%) apresentou placas amarelas, que se associaram a uma incidência intermediária de SCA (7,6%). Finalmente, o terceiro grupo de pacientes (8%) apresentava placas amarelo-brilhantes, que se associaram a uma incidência impressionante de SCA (68%), incluindo a morte em 22% dos casos.<sup>107</sup> Usando informações de autópsia, Uchida avaliou a espessura da capa fibrosa em cada uma das três

placas diferentes, como é mostrado na Figura 29.32. As placas brancas associaram-se a capas espessas (400  $\mu\text{m}$ ), as placas amarelas, a capas mais finas (80  $\mu\text{m}$ ), e as placas amarelo-brilhantes às capas ainda mais finas (10 a 20  $\mu\text{m}$ ).<sup>107</sup> Ressalta-se que Uchida estudou pacientes apresentando angina estável crônica com incidência muito baixa de placas amarelas. Outros estudos angioscópicos em pacientes portadores de SCA mostraram maior incidência de placas amarelas. Asakura e cols. realizaram a angioscopia de três vasos em pacientes um mês após um infarto do miocárdio.<sup>108</sup> Foram detectadas placas amarelas em 90% de 21 lesões responsáveis por eventos clínicos. As placas amarelas foram igualmente prevalentes nas artérias coronárias relacionadas a infartos e naquelas não relacionadas a infartos ( $3,7 \pm 1,6$  versus  $3,4 \pm 1,8$

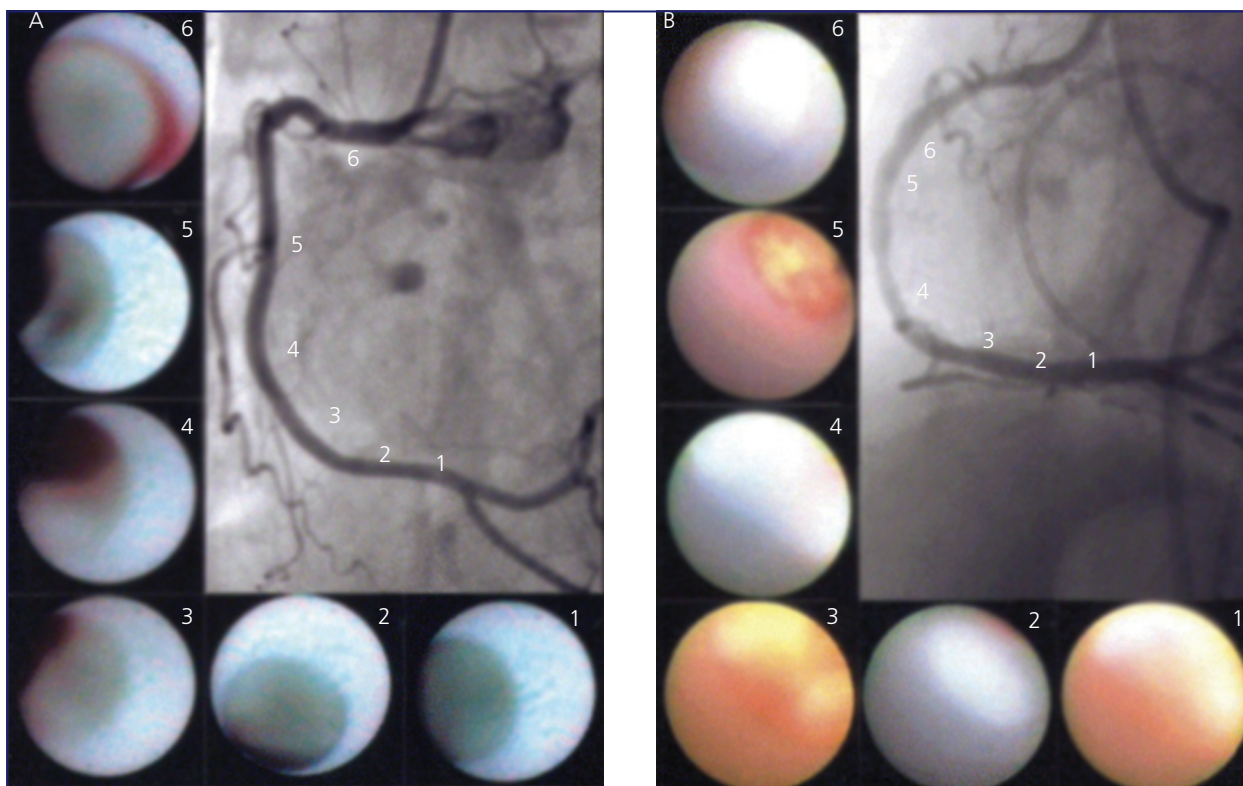
placas/artéria), sugerindo um processo difuso e não localizado em pacientes que apresentaram infarto do miocárdio. Para avaliar o valor preditivo das placas amarelas na prática clínica, Ohtani e cols. realizaram a angioscopia de vasos responsáveis por eventos clínicos em 552 pacientes apresentando angina estável crônica, SCA e infarto agudo do miocárdio.<sup>109</sup> Foi também graduada a intensidade da cor amarela. O número de placas amarelas variou de 0 a  $\geq 5$ , como se vê na Figura 29.33. Depois de 5 anos, 7,1% dos pacientes vieram a apresentar SCA. O número médio de placas amarelas foi mais alto em pacientes com um evento SCA que naqueles que não apresentaram um evento desses ( $3,1 \pm 1,8$  versus  $2,2 \pm 1,5$ ;  $p = 0,008$ ). Todavia, a escala de intensidade da cor amarela foi semelhante e não-preditiva.



**Figura 29.32** Aparência angioscópica de placas por ocasião da autópsia. **A.** Placa branca associada à capa espessa. **B.** Placa amarela associada à capa mais fina. **C.** Placa branca brilhante associada à capa mais fina (ver o texto quanto a detalhes).

Fonte: Reproduzido de Uchida et al.<sup>107</sup>





**Figura 29.33** **A.** Um caso representativo sem nenhuma placa amarela. Não foi detectada nenhuma placa amarela na artéria coronária direita; número de placas amarelas: 0; graduação máxima de cor das placas amarelas: 0. **B.** Caso representativo com múltiplas placas amarelas. Três placas amarelas foram detectadas na artéria coronária direita; graduação máxima de cor das placas amarelas: 3.

Fonte: Reproduzido de Othani.<sup>109</sup>

### Espectroscopia

A espectroscopia é uma tecnologia óptica não-destrutiva capaz de analisar a composição química dos componentes da placa.<sup>110</sup> Após a irradiação do tecido com um feixe de *laser*, fótons esparsos são adquiridos para a identificação de características específicas de vulnerabilidade das placas.<sup>110</sup> Atualmente, duas modalidades estão sob avaliação ativa para a detecção intravascular de placas vulneráveis de alto risco: a espectroscopia próxima do infravermelho e a espectroscopia Raman. Ambas as técnicas têm boas correlações com análises histológicas do tecido coronário e aórtico.<sup>111;112</sup> Entretanto, a complexidade da análise dos sinais pode forçar os investigadores a focalizar apenas uma ou duas características da vulnerabilidade das placas. Essas técnicas também enfrentam desafios tecnológicos para obter sinais confiáveis através do sangue no coração em batimento. Embora

promissora, a espectroscopia vai precisar de um esforço significativo para superar com sucesso suas limitações. Esses esforços continuam,<sup>113</sup> e o futuro próximo mostrará se a espectroscopia vai se tornar um recurso clínico útil nos laboratórios de cateterismo.

Antes de completar a seção de aquisição de imagens, é importante mencionar que a termografia foi extensamente avaliada em diversos contextos, com resultados promissores.<sup>114</sup> Apesar de todos esses esforços, o efeito resfriante do sangue e outras limitações diminuíram significativamente o entusiasmo em relação à possibilidade de a termografia vir a tornar-se um recurso útil para a detecção intravascular de placas de alto risco.

### Resumo da aquisição de imagens coronárias

O desenvolvimento de novas tecnologias com a finalidade de detectar placas de alto risco avança



rapidamente. Embora dispositivos individuais tenham alcançado certo grau de sofisticação tecnológica, uma combinação dessas modalidades pode ter um futuro melhor (isto é, OCT/USIV por retrodifusão;<sup>115</sup> USIV/espectroscopia Raman<sup>116</sup>). O ensaio PROSPECT, completado recentemente, efetuou a aquisição de imagens coronárias de três vasos em pacientes com SCA e certamente fornecerá informações prognósticas relacionadas à aquisição de imagens invasivas das placas na doença arterial coronária. Se a frequência de eventos ao seguimento for mais alta que o esperado pela terapia farmacológica, a comunidade científica terá de considerar outras estratégias terapêuticas. Em decorrência disso, uma abordagem abrangente em relação à terapia invasiva vem-se tornando obrigatória para os intervencionistas interessados na prevenção de eventos coronários recorrentes. A próxima seção resumirá as terapias atuais e futuras para placas vulneráveis de alto risco.

## TERAPIA

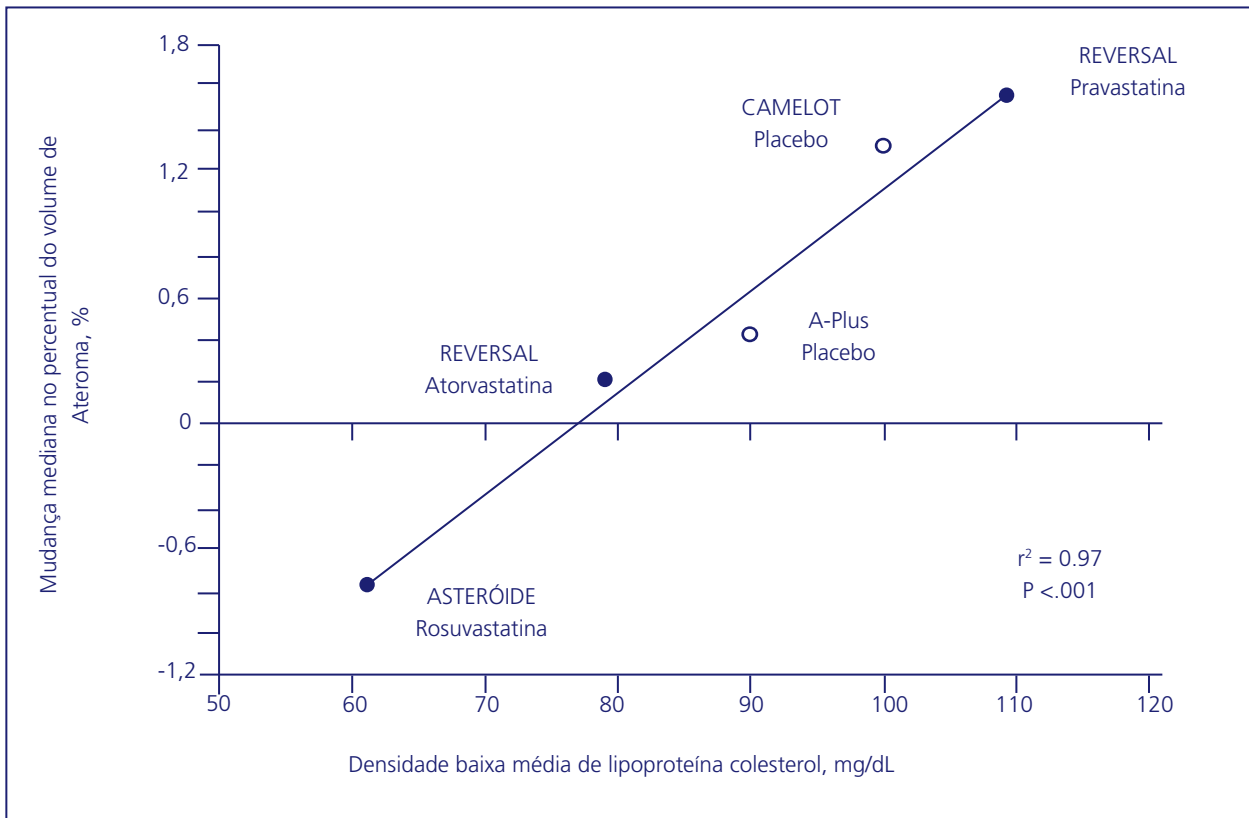
### Terapia sistêmica

O tratamento de placas vulneráveis de alto risco baseia-se em uma terapia médica agressiva, a qual reduziu os eventos coronários e melhorou a sobrevida. Em consequência disso, a terapia sistêmica é o pilar da estabilização das placas, com reduções documentadas no conteúdo de lipídios, na inflamação e na neovascularização dos *vasa vasorum*.<sup>117</sup> A terapia intensiva com estatinas demonstrou significativa diminuição nos eventos coronários em pacientes com doença estável (estudos TNT e IDEAL) e em pacientes portadores de SCA (estudos A-to-Z e PROVE IT-TIMI-22), não apenas em relação à incidência de morte coronária ou de infarto do miocárdio,<sup>118</sup> mas também no desenvolvimento de insuficiência cardíaca, independentemente de infartos recorrentes.<sup>119</sup> De modo parecido, a terapia intensiva com estatinas logo após a ocorrência de SCA foi associada a benefícios clínicos que se

tornaram evidentes depois de 4 a 12 meses.<sup>120</sup> Ainda mais importante, no ensaio ASTEROID, a terapia intensiva com rosuvastatina 40 mg por dia ocasionou regressão absoluta no volume do ateroma, como é observado na Figura 29.34. Outra terapia antiaterogênica potente consiste em aumentar o colesterol HDL. Estudos usando benzofibrato, um agonista dos receptores  $\alpha$  ativados por proliferadores peroxissômicos (RAPP), e fenofibrato demonstraram redução dos eventos e regressão da placa, respectivamente.<sup>121;122</sup> Esses efeitos benéficos podem dever-se não apenas ao aumento do colesterol HDL e ao transporte reverso de colesterol,<sup>123</sup> mas também ao recrutamento de células endoteliais progenitoras para o endotélio lesado.<sup>124</sup>

Além da terapia com estatinas em altas doses, inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e ácido acetilsalicílico (AAS) demonstraram redução na incidência de morte e infarto do miocárdio e são, portanto, terapia obrigatória na estabilização de placas vulneráveis de alto risco.<sup>125,117</sup>

Apesar do enorme valor da terapia sistêmica, os pacientes ainda apresentam eventos recorrentes, mostrando-se, assim, resistentes à terapia sistêmica. Por exemplo, a combinação de inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, AAS e doses elevadas de atorvastatina (80 mg por dia) ainda produzem uma frequência de eventos recorrentes de 22% em dois anos, conforme demonstrado no ensaio PROVE IT.<sup>126</sup> Disso resulta o fato de que mesmo a melhor combinação de terapia sistêmica disponível hoje em dia não previne eficazmente todos os episódios de ruptura das placas e trombose. Portanto, novas terapias são urgentemente necessárias como coadjuvantes da terapia sistêmica em pacientes de alto risco. Classificadas como terapias regionais e locais, essas novas opções estão sob investigação agressiva e vão necessitar de ensaios randomizados prospectivos controlados com placebo para poderem ser consideradas para uso clínico.



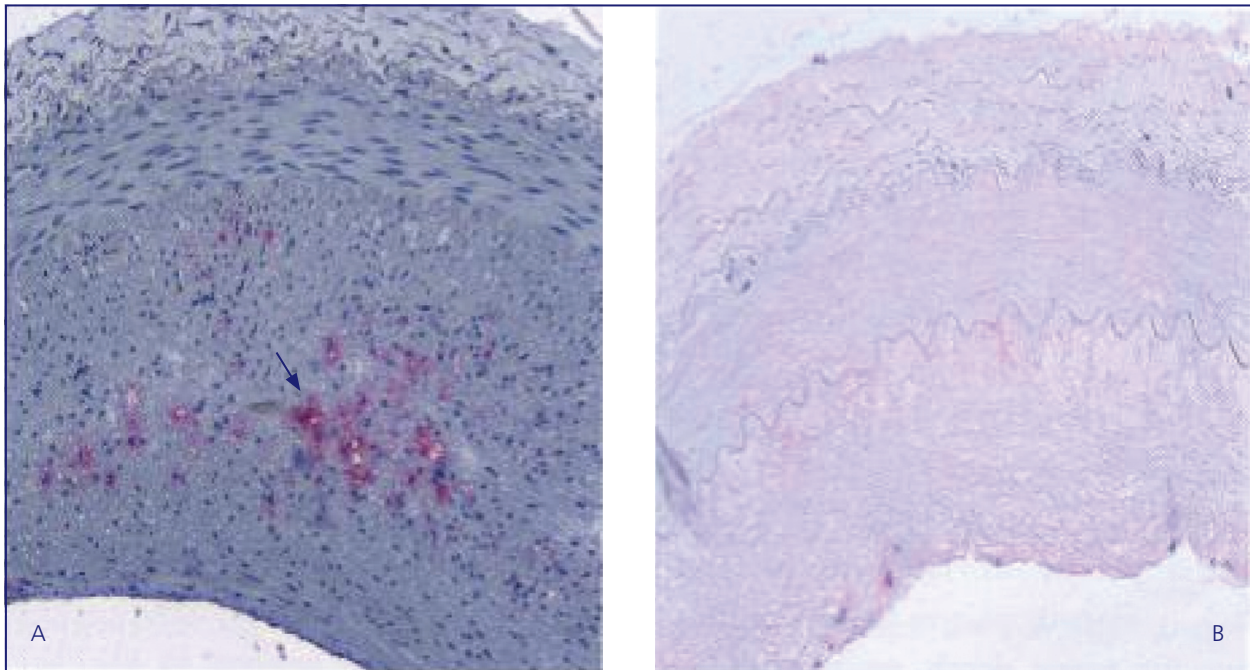
**Figura 29.34** Os painéis superiores mostram as imagens USIV basal e de seguimento do corte transversal de uma coronária única após 24 meses de tratamento com rosuvastatina. Ambos os painéis, superior e inferior, ilustram medidas superpostas no mesmo corte transversal, demonstrando a redução na área do ateroma. EEM, membrana elástica externa.

Fonte: Reproduzido de Nissen, et al.<sup>32</sup>

### Terapia regional

A terapia regional é definida como o tratamento intravascular de segmentos coronários por medicamentos que estabilizem placas vulneráveis de alto risco. A terapia regional inclui a terapia fotodinâmica (TFD),<sup>127</sup> a fototerapia endoluminal<sup>128,129</sup> e a crioterapia.<sup>130</sup> Destas, a TFD atraiu maior atenção e será discutida. A terapia fotodinâmica envolve drogas fotossensibilizantes (sensíveis à luz), luz e o oxigênio tecidual para o tratamento de doenças escolhidas como alvo, principalmente no campo do câncer<sup>131</sup>. As drogas fotossensibilizantes (porfirinas) são administradas local ou parenteralmente. Elas são absorvidas seletivamente e retidas nos tecidos para a terapia dirigida. Essa seletividade diferencial proporciona efeitos terapêuticos seletivos quando o tecido alvo é exposto à luz de um comprimento de onda apropriado; o tecido normal circundante é poupado da lesão terapêutica.<sup>128</sup> A ativação do fotossensibilizador no tecido

induz a produção de radicais livres, levando a efeitos citotóxicos, basicamente apoptose (fragmentação do DNA) ou necrose tardia. A aplicação da TFD a placas ateroscleróticas foi realizada com sucesso *in vivo* por Waksman e cols. em coelhos hipercolesterolêmicos.<sup>132</sup> A TFD induziu uma redução significativa ( $92\% \pm 6\%$ ) na população de núcleos de todos os tipos celulares nas placas, em relação aos controles ( $p < 0,01$ ). Esse efeito deveu-se, parcialmente, à redução das células musculares lisas ( $\alpha$ -actina) e macrófagos (RAM 11), como é mostrado na Figura 29.35. Esses resultados sugerem ser muito provável a capacidade da TFD em eliminar macrófagos de placas ateroscleróticas e proporcionar uma alternativa terapêutica no caso de placas vulneráveis de alto risco, refratárias à terapia sistêmica agressiva. As duas outras terapias, fototerapia endoluminal e crioterapia, também estão sob investigação, mas a experiência é limitada e foge ao alcance deste capítulo.



**Figura 29.35** Imagens histológicas dos efeitos da terapia fotodinâmica em placas ateroscleróticas de coelhos portadores de hipercolesterolemia. Controle, mostrando macrófagos por seta negra **A**, sete dias após a terapia fotodinâmica **B**.

Fonte: Reproduzido de Waxman R.<sup>128</sup>

### Terapia local

Os stents coronários proporcionam a possibilidade de estabilizar placas vulneráveis de alto risco, espessando a capa fibrosa pela formação da hiperplasia neointimal. Conforme predito por Peter Libby há alguns anos<sup>133</sup> e destacado recentemente por Patrick Serruys:<sup>72</sup> “Se pudéssemos identificar os ateromas potencialmente instáveis antes que eles se evidenciem, poderíamos, na clínica, até mesmo considerar a angioplastia de estenoses não significativas para induzir a proliferação de células musculares lisas e reforçar a capa fibrosa da placa”.<sup>133</sup> Sobre o mesmo tema, Michael Davies escreveu em um editorial: “o momento da angioplastia profilática ainda não chegou, mas pode chegar algum dia”.<sup>134</sup> Há algumas dúvidas, porém, de que um melhor conhecimento das placas vulneráveis faça muito para melhorar a terapia preventiva, especialmente no caso dos stents. A aterosclerose ataca todo o sistema coronário e pode haver múltiplas placas com FACH no mesmo paciente. Em consequência disso, a terapia local para reforçar os FACH pode levar a um jogo médico de “perde-ganha” — reparar

um ponto problemático e encontrar, então, muitos outros.<sup>135</sup> Além disso, a controvérsia associada à trombose tardia dos stents é outra desvantagem da aplicação potencial de stents coronários em placas vulneráveis.<sup>136</sup> Por outro lado, os proponentes da hipótese dos stents argumentam que a frequência de eventos clínicos associada a FACH (4 a 13% por ano, conforme discutido no segmento inicial desta revisão) sempre será mais alta que a frequência de eventos clínicos associada à colocação de stents (4 a 6% no primeiro ano e cerca de 1 a 2% por ano daí em diante). Além disso, o desenho de novos stents, incluindo materiais biodegradáveis<sup>137</sup> e sistemas de aporte autoexpansivos pode reduzir o risco de trombose do stent em um período mais longo e preservar a integridade da capa fibrosa, com reforço adicional pelo tecido neointimal.<sup>138</sup> A predição de como as placas resistentes à terapia médica agressiva serão tratadas ainda é uma questão que suscita muita controvérsia, mas é uma excelente oportunidade para os cardiologistas intervencionistas. Somente ensaios clínicos prospectivos randomizados esclarecerão completamente esta questão.



## RESUMO E PREDIÇÕES

A aterosclerose continua a evoluir em termos do diagnóstico, da aquisição de imagens e de terapia. O conceito de uma placa vulnerável de alto risco, com características histológicas específicas, continua a ser o foco de muitos investigadores, com a elaboração de múltiplas modalidades de aquisição de imagens para o diagnóstico e terapia por meios invasivos. Este capítulo apresentou o estado da arte nessas técnicas. Todavia, o conceito de placas vulneráveis pode estar ultrapassado. O fato de muitas lesões apresentarem a mesma morfologia simultaneamente no mesmo paciente sugere que uma abordagem a placas individuais é uma perspectiva estreita e de difícil comprovação na prática clínica. Um conceito mais amplo de carga da doença está evoluindo atualmente, visando a quantificação por técnicas não-invasivas de aquisição de imagens. Em relação à terapia, somente ensaios clínicos randomizados ajudarão a esclarecer a razão risco-benefício da abordagem apropriada, quer invasiva com dispositivos locais quer não-invasiva com terapia sistêmica agressiva.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuster V, Voute J. MDGs: chronic diseases are not on the agenda. *Lancet* 2005;366:1512-4.
2. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
3. Waxman S, Ishibashi F, Muller JE. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation* 2006;114:2390-411.
4. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
5. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110:1226-30.
6. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005;111:143-9.
7. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability and Rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006.
8. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation* 2004;110:278-84.
9. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
10. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8.
11. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
12. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:2504-11.
13. Schaar JA, van der Steen AF, Mastik F, Baldewijs RA, Serruys PW. Intravascular palpography for vulnerable plaque assessment. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C86-91.
14. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res*. 1992;71:850-8.
15. Oliver MF, Davies MJ. The atheromatous lipid core. *Eur Heart J* 1998;19:16-8.
16. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
17. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1337-45.
18. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.
19. Abela GS, Aziz K. Cholesterol crystals rupture biological membranes and human plaques during acute cardiovascular events--a novel insight into plaque

- rupture by scanning electron microscopy. *Scanning* 2006;28:1-10.
20. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
21. Burke AP, Weber DK, Kolodgie FD, Farb A, Taylor AJ, Virmani R. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Herz* 2001;26:239-44.
22. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Lack of association between aortic calcification and histologic signs of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:303A.
23. Moreno PR. The role of calcification in plaque vulnerability and disruption. New York: Futura, 2002.
24. Burke AP, Joner M, Virmani R. IVUS-VH: a predictor of plaque morphology? *Eur Heart J* 2006;27:1889-90.
25. Hutter R, Valdiviezo C, Sauter BV, et al. Caspase-3 and tissue factor expression in lipid-rich plaque macrophages: evidence for apoptosis as link between inflammation and atherothrombosis. *Circulation* 2004;109:2001-8.
26. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
27. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-43.
28. Tronc F, Mallat Z, Lehoux S, Wassef M, Esposito B, Tedgui A. Role of matrix metalloproteinases in blood flow-induced arterial enlargement: interaction with NO. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E120-6.
29. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297-303.
30. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598-603.
31. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249-52.
32. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295:1556-65.
33. Moreno PR, Purushothaman KR, Zias E, Sanz J, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2006;6:457-77.
34. Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? *Circulation* 2005;111:1556-66.
35. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:2245-52.
36. Barger AC, Beeuwkes R, 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984;310:175-7.
37. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Hum Pathol* 1995;26:450-6.
38. de Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, Becker AE. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res* 1999;41:443-9.
39. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993;92: 945-951.
40. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996;93:672-82.
41. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2293-300.
42. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110:2032-8.
43. Moreno PR, Purushothaman KR, O'Connor WN, et al. Microvessel Sprouting, Red Blood Cell Extravasation, and Peri-vascular Inflammation is Increased in Plaques from Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:430A.

44. Kockx MM, Cromheeke KM, Knaapen MW, et al. Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:440-6.
45. Arbustini E, Morbini P, D'Armini AM, et al. Plaque composition in plexogenic and thromboembolic pulmonary hypertension: the critical role of thrombotic material in pultaceous core formation. *Heart* 2002;88:177-82.
46. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-25.
47. Levy AP, Moreno PR. Intraplaque hemorrhage. *Curr Mol Med*. 2006;6:479-88.
48. Levy AP. Haptoglobin: a major susceptibility gene for diabetic cardiovascular disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6:308-10.
49. Asleh R, Marsh S, Shilkrot M, et al. Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease. *Circ Res* 2003;92:1193-200.
50. Asleh R, Guetta J, Kalet-Litman S, Miller-Lotan R, Levy AP. Haptoglobin genotype- and diabetes-dependent differences in iron-mediated oxidative stress in vitro and in vivo. *Circ Res* 2005;96:435-41.
51. Levy AP, Roguin A, Hochberg I, et al. Haptoglobin phenotype and vascular complications in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;343:969-70.
52. Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al. Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1984-90.
53. Roguin A, Koch W, Kastrati A, Aronson D, Schomig A, Levy AP. Haptoglobin genotype is predictive of major adverse cardiac events in the 1-year period after percutaneous transluminal coronary angioplasty in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2628-31.
54. Suleiman M, Aronson D, Asleh R, K et al. Haptoglobin polymorphism predicts 30-day mortality and heart failure in patients with diabetes and acute myocardial infarction. *Diabetes* 2005;54:2802-6.
55. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1209-18.
56. Granada JF, Kaluza GL, Raizner AE, Moreno PR. Vulnerable plaque paradigm: prediction of future clinical events based on a morphological definition. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:364-74.
57. Fujii K, Mintz GS, Carlier SG, et al. Intravascular ultrasound profile analysis of ruptured coronary plaques. *Am J Cardiol* 2006;98:429-35.
58. DeMaria AN, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C32-9.
59. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart* 1999;81: 621-7.
60. Peters RJ, Kok WE, Havenith MG, Rijsterborgh H, van der Wal AC, Visser CA. Histopathologic validation of intracoronary ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:230-41.
61. Komiyama N, Berry GJ, Kolz ML, et al. Tissue characterization of atherosclerotic plaques by intravascular ultrasound radiofrequency signal analysis: an in vitro study of human coronary arteries. *Am Heart J* 2000;140:565-74.
62. Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, et al. Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:734-41.
63. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:106-11.
64. Schoenhagen P, Nissen SE, Tuzcu EM. Coronary arterial remodeling: from bench to bedside. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:150-4.
65. Feinstein SB. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:236-43.
66. Goertz DE, Frijlink ME, Tempel D, et al. Contrast harmonic intravascular ultrasound: a feasibility study for vasa vasorum imaging. *Invest Radiol* 2006; 41:631-8.
67. Nair A, Kuban BD, Obuchowski N, Vince DG. Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1319-31.



68. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-6.
69. Vince DG. personal communication. 2007.
70. Eagle\_Eye\_Gold\_catheter. In.
71. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Mc Fadden EP, et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2038-42.
72. Serruys PW. Fourth annual American College of Cardiology international lecture: a journey in the interventional field. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1754-68.
73. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2405-12.
74. Granada JF. In vivo Plaque Characterization Using Intravascular Ultrasound-Virtual Histology in a Porcine Model of Complex Coronary Lesions. *AThroscler Thromb Vasc Biol.* 2007;In-Press.
75. Davies MJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes. *Indian Heart J* 2000;52:473-9.
76. Surmely JF, Nasu K, Fujita H, et al. Coronary plaque composition of culprit/target lesions according to the clinical presentation: a virtual histology intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J* 2006.
77. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, et al. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2006;27:1921-7.
78. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Valgimigli M, et al. Coronary plaque composition of nonculprit lesions, assessed by in vivo intracoronary ultrasound radio frequency data analysis, is related to clinical presentation. *Am Heart J* 2006;151:1020-24.
79. Surmely JF, Nasu K, Fujita H, et al. Association of coronary plaque composition and arterial remodeling: a virtual histology intravascular ultrasound analysis. *Heart* 2006.
80. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart* 2006;92:388-91.
81. Schaar JA, De Korte CL, Mastik F, et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation* 2003;108:2636-41.
82. Low AF, Tearney GJ, Bouma BE, Jang IK. Technology Insight: optical coherence tomography--current status and future development. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:154-62; quiz 172.
83. Bouma BE. New insights from OCT, polarization-sensitive OCT, and the emergence of OFDI. In: Presented at The Vulnerable Plaque Session: Pathophysiology, detection, and therapeutic intervention, Transcatheter Therapeutic Intervention (TCT) Meeting. Washington, DC; 2006.
84. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111:1551-5.
85. Giattina SD, Courtney BK, Herz PR, et al. Assessment of coronary plaque collagen with polarization sensitive optical coherence tomography (PS-OCT). *Int J Cardiol* 2006;107:400-9.
86. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003;107:113-9.
87. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:972-9.
88. Fuster V, Corti R, Fayad ZA, Schwitter J, Badimon JJ. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2003;1:1410-21.
89. Sirol M, Fuster V, Fayad ZA. Plaque imaging and characterization using magnetic resonance imaging: towards molecular assessment. *Curr Mol Med* 2006;6:541-8.
90. Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA. Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C48-56.
91. Schneiderman J, Wilensky RL, Weiss A, et al. Diagnosis of thin-cap fibroatheromas by a self-contained intravascular magnetic resonance imaging probe in ex vivo human aortas and in situ coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1961-9.

92. Lipinski MJ, Frias JC, Fayad ZA. Advances in detection and characterization of atherosclerosis using contrast agents targeting the macrophage. *J Nucl Cardiol* 2006;13:699-709.
93. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular and cellular imaging of atherosclerosis: emerging applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1328-38.
94. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708-11.
95. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL, Narula J. Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C57-68.
96. Lipinski MJ, Amirbekian V, Frias JC, et al. MRI to detect atherosclerosis with gadolinium-containing immunomicelles targeting the macrophage scavenger receptor. *Magn Reson Med* 2006;56:601-10.
97. Fayad ZA, Amirbekian V, Toussaint JF, Fuster V. Identification of interleukin-2 for imaging atherosclerotic inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:111-6.
98. Sosnovik DE, Schellenberger EA, Nahrendorf M, et al. Magnetic resonance imaging of cardiomyocyte apoptosis with a novel magneto-optical nanoparticle. *Magn Reson Med* 2005;54:718-24.
99. Jaffer FA, Sosnovik DE, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular imaging of myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2006.
100. Purushothaman KR, Sanz J, Zias E, Fuster V, Moreno PR. Atherosclerosis neovascularization and imaging. *Curr Mol Med* 2006;6:549-56.
101. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 2003;108:2270-4.
102. Matter CM, Schuler PK, Alessi P, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extra-domain B of fibronectin. *Circ Res* 2004;95:1225-33.
103. Kelly KA, Allport JR, Tsourkas A, Shinde-Patil VR, Josephson L, Weissleder R. Detection of vascular adhesion molecule-1 expression using a novel multimodal nanoparticle. *Circ Res* 2005;96:327-36.
104. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2005;111:2768-75.
105. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke* 2006;37:818-23.
106. Puppini G, Furlan F, Cirotta N, et al. Characterisation of carotid atherosclerotic plaque: comparison between magnetic resonance imaging and histology. *Radiol Med (Torino)*. 2006;111:921-30.
107. Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, et al. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J* 1995;130:195-203.
108. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1284-8.
109. Ohtani T, Ueda Y, Mizote I, et al. Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome: detection of vulnerable patients by angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2194-200.
110. Moreno PR, Muller JE. Detection of high-risk atherosclerotic coronary plaques by intravascular spectroscopy. *J Interv Cardiol* 2003;16:243-52.
111. van de Poll SW, Kastelijn K, Bakker Schut TC, et al. On-line detection of cholesterol and calcification by catheter based Raman spectroscopy in human atherosclerotic plaque ex vivo. *Heart* 2003;89:1078-82.
112. Moreno PR, Lodder RA, Purushothaman KR, Charash WE, O'Connor WN, Muller JE. Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation* 2002;105:923-7.
113. Caplan JD, Waxman S, Nesto RW, Muller JE. Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C92-6.
114. Madjid M, Willerson JT, Casscells SW. Intracoronary thermography for detection of high-risk vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C80-5.

115. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:81-8.
116. Romer TJ, Brennan JF, 3rd, Puppels GJ, et al. Intravascular ultrasound combined with Raman spectroscopy to localize and quantify cholesterol and calcium salts in atherosclerotic coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:478-83.
117. Ambrose JA, D'Agate DJ. Classification of systemic therapies for potential stabilization of the vulnerable plaque to prevent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:379-82.
118. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
119. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326-31.
120. Hultén E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814-21.
121. Goldenberg I, Goldbourt U, Boyko V, Behar S, Reicher-Reiss H. Relation between on-treatment increments in serum high-density lipoprotein cholesterol levels and cardiac mortality in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention trial). *Am J Cardiol* 2006;97:466-71.
122. Corti R, Osende J, Hutter R, et al. Fenofibrate induces plaque regression in hypercholesterolemic atherosclerotic rabbits: In vivo demonstration by high-resolution MRI. *Atherosclerosis*. 2006.
123. Naik SU, Wang X, Da Silva JS, et al. Pharmacological activation of liver X receptors promotes reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation* 2006;113:90-7.
124. Tso C, Martinic G, Fan WH, Rogers C, Rye KA, Barter PJ. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1144-9.
125. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-8.
126. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
127. Waksman R, Leitch IM, Roessler J, et al. Intracoronary photodynamic therapy reduces neointimal growth without suppressing reendothelialisation in a porcine model. *Heart* 2006;92:1138-44.
128. Waksman R. Photodynamic Therapy. New York and London: Taylor & Francis; 2004.
129. Kipshidze N. Endoluminal phototherapy with low-power red light laser for vulnerable plaque passivation. In: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. Whashington, DC; 2006.
130. Dorval JF, Geoffroy P, Sirois MG, Tanguay JF. Endovascular cryotherapy accentuates the accumulation of the fibrillar collagen types I and III after percutaneous transluminal angioplasty in pigs. *J Endovasc Ther*. 2006;13:104-10.
131. Triesscheijn M, Baas P, Schellens JH, Stewart FA. Photodynamic therapy in oncology. *Oncologist* 2006;11:1034-44.
132. Waksman R, Leborgne L, Seaborn R, et al. Novel photodynamic therapy for the treatment of atherosclerotic plaques. *JACC*. 2003;41:259A (Abstract).
133. Lafont A, Libby P. The smooth muscle cell: sinner or saint in restenosis and the acute coronary syndromes? *J Am Coll Cardiol* 1998;32:283-5.
134. Davies MJ. Detecting vulnerable coronary plaques. *Lancet* 1996;347:1422-3.
135. Feder B. In Quest to Improve Heart Therapies, Plaque Gets a Fresh Look. In: *New York Times*. New York; 2006:front page.
136. Serruys PW, Kukreja N. Late stent thrombosis in drug-eluting stents: return of the 'VB syndrome'. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:637.
137. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol* 2006;18:70-4.
138. Moreno PR. First report of a vulnerable plaque specific stent capable of focal passivation without fibrous cap



- rupture. In: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. Washington, DC; 2006.
139. Langheinrich AC, Michniewicz A, Sedding DG, et al. Correlation of vasa vasorum neovascularization and plaque progression in aortas of apolipoprotein E(-/-)/low-density lipoprotein(-/-) double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:347-52.
140. Vavuranakis M, Kakadiaris IA, O'Malley SM, et al. Images in cardiovascular medicine. Detection of luminal-intimal border and coronary wall enhancement in intravascular ultrasound imaging after injection of microbubbles and simultaneous sonication with transthoracic echocardiography. *Circulation* 2005;112:e1-2.
141. Jang IK. Optical Coherence Tomography. Studies at MGH. In: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*; 2002.