

Influência do Escore de Cálcio na Gravidade de Lesões Coronárias Moderadas Avaliadas pelo Ultrassom Intracoronário

Felipe Silva Yared¹, Eduardo Missel², Gilson A. Yared³, Adroaldo Yared⁴, Fabio Rocha⁵,
Guilherme S. Yared⁶, Vinicius Seleme⁷, Francisco A. D. Costa⁸

RESUMO

Introdução: A área luminal mínima (ALM), obtida pelo ultrassom intracoronário (USIC), é preditora de eventos em pacientes com lesões de moderada gravidade, identificadas à angiografia coronária. Por outro lado, a presença de cálcio é preditora de estabilidade das lesões. O objetivo deste estudo é avaliar qual a influência da quantidade total de cálcio coronário, obtido pela tomografia computadorizada cardíaca (TCC), na gravidade de lesões moderadas, avaliadas por meio de USIC. **Métodos:** Realizamos USIC de 27 lesões moderadas, em uma série consecutiva de 22 pacientes com indicação para o procedimento, e que tinham TCC prévia. Foram obtidas medidas da ALM, carga de placa e porcentual de área de estenose. **Resultados:** Os pacientes eram, em sua maioria, do sexo masculino (85%), com idade de 60 ± 9 anos e 41% eram diabéticos. Observamos correlação significativa entre ALM e escore de cálcio total ($r = 0,67$; $P = 0,002$), mas não houve correlação entre escore de cálcio total e carga de placa ($r = 0,02$; $P = 0,93$) ou porcentual de área de estenose ($r = 0,3$; $P = 0,32$). Os preditores independentes da ALM na análise multivariada foram idade ($P = 0,02$), índice de massa corporal ($P = 0,01$), diabetes ($P = 0,02$), dislipidemia ($P = 0,02$), proteína C-reativa ultrasensível ($P = 0,02$), glicemia ($P = 0,02$), HDL-colesterol ($P = 0,02$), triglicerídeos ($P = 0,02$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 50\%$ ($P = 0,02$) e escore de cálcio total ($P = 0,03$). **Conclusões:** O escore de cálcio total apresenta correlação positiva com a ALM em artérias coronárias, sugerindo que maior quantidade de cálcio na árvore coronária implica lesões ateroscleróticas moderadas com maiores áreas luminais ao USIC.

DESCRIPTORIOS: Doença da artéria coronariana. Vasos coronários. Calcínose. Ultrassom.

ABSTRACT

Influence of Calcium Score on the Severity of Moderate Coronary Lesions Evaluated by Intravascular Ultrasound

Background: The minimal luminal area (MLA) measured by intravascular ultrasound (IVUS) is a predictor of cardiovascular events in patients with angiographically moderate lesions. On the other hand, the presence of calcium is a predictor of lesion stability. The objective of this study is to evaluate the influence of the total amount of coronary calcium, obtained by multislice CT scanner (MDCT), on the severity of moderate lesions as assessed by IVUS. **Methods:** IVUS was performed in 27 moderate lesions in a consecutive series of 22 patients with indication for the procedure who had a previous MDCT. Measurements of the minimal luminal area (MLA), plaque burden and percentage area stenosis were obtained. **Results:** Most patients were male (85%), with mean age of 60 ± 9 years and 41% were diabetic. A significant correlation was observed between the MLA and total calcium score ($r = 0.67$; $P = 0.002$), but there was no correlation between the total calcium score and plaque burden ($r = 0.02$; $P = 0.93$) or percentage area stenosis ($r = 0.3$; $P = 0.32$). Independent predictors of MLA in the multivariate analysis were age ($P = 0.02$), body mass index ($P = 0.01$), diabetes ($P = 0.02$), dyslipidemia ($P = 0.02$), high-sensitive C-reactive protein ($P = 0.02$), glucose ($P = 0.02$), HDL-cholesterol ($P = 0.02$), triglycerides ($P = 0.02$), left ventricular ejection fraction $< 50\%$ ($P = 0.02$) and total calcium score ($P = 0.03$). **Conclusions:** The total calcium score correlates positively with MLA in coronary arteries, suggesting that a large calcium burden in the coronary tree is related to angiographically moderate lesions with larger luminal areas at IVUS.

DESCRIPTORS: Coronary artery disease. Coronary vessels. Calcínosis. Ultrasonics.

¹ Médico cardiologista da Clínica Fisicor. Curitiba, PR, Brasil.

² Médico cardiologista intervencionista e coordenador de Intervenções Coronarianas do Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

³ Médico cardiologista, diretor técnico da Clínica Fisicor. Curitiba, PR, Brasil.

⁴ Médico cardiologista, diretor clínico da Clínica Fisicor. Curitiba, PR, Brasil.

⁵ Médico radiologista do Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

⁶ Médico cardiologista da Clínica Fisicor. Curitiba, PR, Brasil.

⁷ Médico residente de Clínica Médica do Hospital das Clínicas de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

⁸ Médico, chefe da Cirurgia Cardíaca do Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência: Felipe Silva Yared. Av. Visconde de Guarapuava, 5.045 – Batel – Curitiba, PR, Brasil – CEP 80240-010
E-mail: feyared@hotmail.com

Recebido em: 3/3/2013 • Aceito em: 26/5/2013

Adoença arterial coronária (DAC) é de extrema relevância na sociedade contemporânea pelo acometimento epidêmico verificado em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A avaliação da DAC com métodos complementares é de fundamental importância para estratificar pacientes na prevenção primária e secundária.

Vários avanços nos últimos anos intensificaram a acurácia desses métodos na avaliação da DAC. A tomografia computadorizada cardíaca tem sido utilizada como uma técnica não-invasiva no rastreamento de DAC e detecção de calcificações coronárias. O escore de cálcio é um índice quantitativo de cálcio arterial coronário total detectado pela tomografia computadorizada.¹ Por outro lado, dentre as modalidades invasivas, o ultrassom intracoronário (USIC) é o método estabelecido com boa acurácia na avaliação da gravidade das estenoses coronárias e a área luminal mínima tem demonstrado valor prognóstico.²

O objetivo deste estudo foi avaliar qual a influência da quantidade total de cálcio nas coronárias, detectado pela tomografia computadorizada, na gravidade de lesões moderadas, avaliadas por meio de USIC.

MÉTODOS

Protocolo do estudo e definições

Entre agosto de 2007 e abril de 2011, 22 pacientes com indicação de USIC para avaliar lesões moderadas detectadas à angiografia foram incluídos neste registro prospectivo. Foram avaliadas 27 lesões coronárias *de novo*, em vasos nativos, com diâmetro de estenose entre 40% e 69%, por estimativa visual, em um ou mais vasos, que pudessem ser cruzadas por cateter de USIC, no momento do exame diagnóstico ou imediatamente antes da intervenção coronária percutânea, e realizadas medidas da área luminal mínima. Todos os pacientes tinham tomografia computadorizada cardíaca pré-procedimento, identificando as lesões, sua gravidade e o escore de cálcio, mensurado de acordo com a escala de Agatston. Os comitês de ética das instituições participantes aprovaram o protocolo e o consentimento informado foi obtido de todos os participantes.

Protocolo de obtenção de imagens e análise dos dados

As angiografias coronárias foram realizadas de acordo com as técnicas já consagradas³ e padronizadas no Serviço de Hemodinâmica do Instituto de Cardiologia Ecoville/Instituto de Neurologia de Curitiba (INC). Um cateter de USIC Atlantis (Clearview, Boston Scientific, Boston, Estados Unidos) de 40 MHz foi posicionado distal à lesão e recuado a 0,5 mm/segundo até a referência proximal. Os contornos de membrana elástica externa, placa+média e lúmen foram gerados por meio da análise *on-line* do corte tomográfico referente à área luminal mínima, e foram calculadas a área de

placa+média (área da membrana elástica externa - área luminal mínima) e a carga de placa (área de placa+média/área luminal mínima).

As tomografias computadorizadas foram realizadas em aparelhos LightSpeed VCT XT com 64 colunas de detectores (GE Healthcare, Milwaukee, Estados Unidos) no INC/CETAC (Centro de Diagnóstico por Imagem). A aquisição do escore de cálcio necessitou pausa inspiratória média de cerca de 15 segundos, de acordo com o protocolo de Agatston et al.⁴. Os parâmetros para a aquisição do escore de cálcio foram: velocidade de rotação do tubo de 0,75 segundo, colimação dos detectores 4 por 3 mm, voltagem do tubo de 120 kV, e corrente do tubo de 300 mA. Escores de cálcio total foram obtidos para cada paciente. Na análise das imagens de escore de cálcio utilizamos a medida do escore de Agatston. Também analisamos o escore de cálcio do vaso-alvo, definido como o escore de cálcio da artéria analisada.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do software StatView 5.0.1 (SAS Institute, Cary, Estados Unidos). Variáveis categóricas foram expressas por números e percentuais e comparadas utilizando o teste qui-quadrado. Variáveis contínuas foram reportadas como média e desvio padrão e comparadas com o teste *t* de Student não-pareado. Regressão linear foi utilizada para determinar a relação entre variáveis contínuas. Regressão multivariada em etapas foi utilizada para identificar preditores da área luminal mínima, e coeficientes padronizados (β) foram calculados para quantificar a importância de cada variável independente no modelo final. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Características demográficas e lesionais

As características demográficas e lesionais estão listadas na Tabela 1. Os pacientes apresentaram idade de 60 ± 9 anos, sendo 85% do sexo masculino e 41% diabéticos. O vaso mais frequentemente avaliado foi a artéria descendente anterior (55%) e o diâmetro de estenose das lesões foi de $60 \pm 6\%$ pela angiografia (estimativa visual).

Análise com USIC e escore de cálcio

Os parâmetros de USIC e escore de cálcio estão listados na Tabela 2. A área luminal mínima das lesões analisadas foi de $5,08 \pm 2,4$ mm². A média do escore de cálcio total foi de 444 ± 138 . A regressão simples univariada revelou associação da área luminal mínima com o escore de cálcio total ($r = 0,67$; $P = 0,002$) e com o escore de cálcio do vaso-alvo ($r = 0,59$; $P = 0,003$) (Figura). A carga de placa e o percentual de área de estenose não apresentaram associação significativa com

TABELA 1
Características demográficas e lesionais

	n = 22 pacientes/ 27 lesões
Idade, anos	60 ± 9
Sexo masculino, n (%)	23 (85)
Diabetes, n (%)	11 (41)
Tabagistas, n (%)	1 (4)
Dislipidemia, n (%)	23 (85)
Hipertensão, n (%)	20 (74)
História familiar de doença arterial coronária, n (%)	8 (30)
Infarto agudo do miocárdio prévio, n (%)	3 (11)
Medicações, n (%)	
Betabloqueadores	17 (63)
Estatinas	24 (89)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	14 (52)
Vaso-alvo, n (%)	
Artéria descendente anterior	15 (55)
Artéria circunflexa	4 (15)
Artéria coronária direita	8 (30)

TABELA 2
Parâmetros de ultrassom intracoronário e escore de cálcio

	n = 27
Ultrassom intracoronário	
Diâmetro luminal mínimo, mm ²	2,33 ± 0,6
Área luminal mínima, mm ²	5,08 ± 2,4
Área da membrana elástica externa, mm ²	13,74 ± 6,3
Área da placa+média, mm ²	8,98 ± 5,5
Carga de placa, %	59 ± 16
Escore de cálcio	
Total	444 ± 138
Vaso-alvo	227 ± 83
Artéria descendente anterior	165 ± 54
Artéria coronária direita	273 ± 101
Artéria circunflexa	42 ± 24

o escore de cálcio total. Quando separados os grupos de acordo com valores de área luminal mínima > 4 mm² e comparados com pacientes apresentando área luminal mínima ≤ 4 mm² não houve diferença significativa no escore de cálcio total (619 ± 872 vs. 189 ± 280; P = 0,12) e no escore de cálcio do vaso-alvo (302 ± 475 vs. 83 ± 111; P = 0,21).

Preditores independentes da área luminal mínima

A regressão multivariada em etapas foi realizada para identificar preditores independentes da área luminal mínima, incluindo fatores de risco para doença cardiovascular (idade, diabetes, dislipidemia, índice de massa corporal, proteína C-reativa ultrasensível), parâmetros de perfil lipídico (HDL-colesterol, triglicérides), glicemia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e escore de cálcio total. Hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, história familiar, síndrome coronária aguda, LDL-colesterol e uso de estatinas, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina não atingiram correlação significativa para entrada no modelo. O modelo final preditor da área luminal mínima foi composto por fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50% (coeficiente = -10,81; P = 0,02), proteína C-reativa ultrasensível (coeficiente = 10,67; P = 0,02), glicemia (coeficiente = -10,09; P = 0,02), índice de massa corporal (coeficiente = -8,17; P = 0,01), HDL-colesterol (coeficiente = 7,31; P = 0,02), diabetes (coeficiente = -6,45; P = 0,02), escore de cálcio total (coeficiente = 2,93; P = 0,03), idade (coeficiente = -2,69; P = 0,02), triglicérides (coeficiente = 2,54; P = 0,02) e dislipidemia (coeficiente = 1,80; P = 0,02) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Objetivamos neste estudo determinar, em pacientes com lesão moderada à angiografia, se o escore de cálcio total poderia identificar pacientes com menores áreas luminais. Entretanto, essa correlação revelou-se positiva: pacientes com maiores quantidades de cálcio apresentaram maiores áreas luminais mínimas peloUSIC, levantando a hipótese de que o cálcio no âmbito da prevenção secundária é um possível fator de estabilidade.

Escore de cálcio da lesão e área luminal mínima

A presença de cálcio coronário tem correlação com a presença e a extensão da aterosclerose coronária.⁵ Dessa forma, na prevenção primária, a ausência de cálcio na coronária exclui a presença de estenose significativa luminal, com alto valor preditivo. No entanto, de maneira paradoxal, uma vez que grandes cargas de placa não necessariamente estão associadas a estreitamento luminal hemodinamicamente relevante, a detecção de grande quantidade de cálcio na coronária não implica necessariamente presença de estenose significativa.^{6,7} Portanto, o achado de calcificação coronária acentuada, por si só, não é indicação de angiografia coronária invasiva.

Já no cenário da prevenção secundária o papel da quantificação do cálcio na árvore coronária não é bem estabelecido. Em concordância com o conceito proposto de que o grau de calcificação de uma lesão coronária não é obrigatoriamente um marcador do grau de gravidade, foi demonstrado, em estudo clássico de Mintz et al.⁶, correlacionando a extensão da calcificação da lesão, medida em arcos de cálcio peloUSIC, a

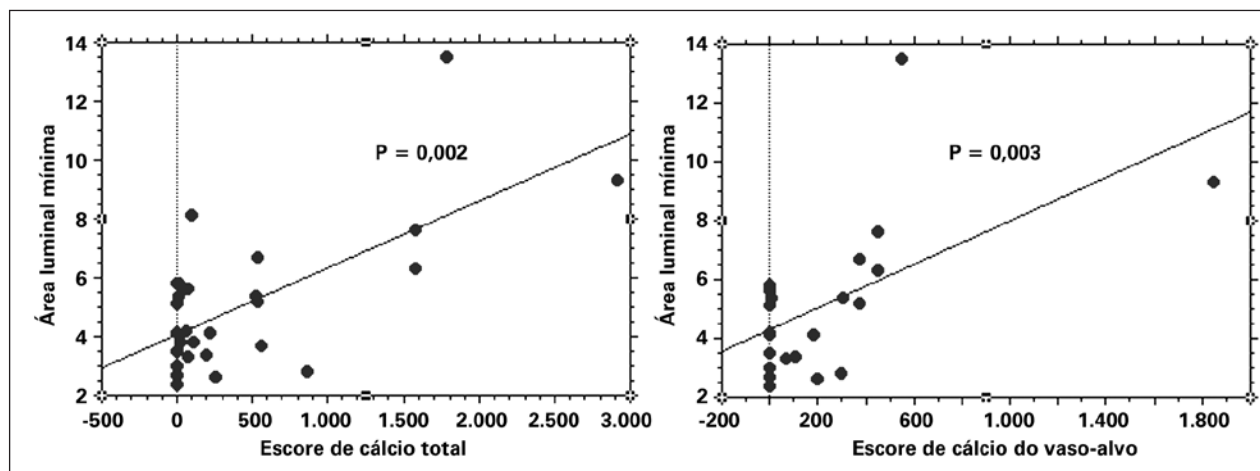


Figura - Relação significativa entre área luminal mínima e escore de cálcio total ($r = 0,67$; $P = 0,002$) e escore de cálcio do vaso-alvo ($r = 0,59$; $P = 0,003$).

TABELA 3
Preditores independentes da área luminal mínima na análise multivariada

	Coefficiente padronizado	t	P
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50%	-10,81	6,25	0,02
Proteína C-reativa ultrasensível	10,67	6,29	0,02
Glicemia	-10,09	6,14	0,02
Índice de massa corporal	-8,17	7,48	0,01
HDL-colesterol	7,31	6,54	0,02
Diabetes	-6,45	7,75	0,02
Escore de cálcio total	2,93	5,54	0,03
Idade	-2,69	5,74	0,02
Triglicerídeos	2,54	5,74	0,02
Dislipidemia	1,80	6,32	0,02

Regressão múltipla em etapas. Hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, história familiar, síndrome coronária aguda, LDL-colesterol e uso de estatinas, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina não atingiram correlação significativa para entrada no modelo.

outros parâmetros detectáveis pelo método, tais como carga de placa e área luminal mínima, que não havia correlação significativa da quantidade de cálcio com o grau de comprometimento do lúmen.

Entretanto, estudos recentes correlacionaram a área da placa aterosclerótica detectada pela histopatologia e a área luminal mínima medida pelo USIC com o escore de cálcio da lesão, sendo encontrados resultados discrepantes em nossos achados.⁸⁻¹² Os autores determinaram que a área de placa da lesão tem correlação positiva com o escore de cálcio da lesão, enquanto a área luminal mínima pelo USIC tem correlação inversa com o escore de cálcio da lesão.¹³ É importante ressaltar que nosso estudo utilizou parâmetros distintos dos anteriores: o escore de cálcio foi medido em toda a artéria-alvo e na totalidade da árvore coronária, podendo explicar a discrepância nos achados.

Adicionalmente, o escore de cálcio da lesão ainda é uma variável experimental, sem validação clínica e influência prognóstica definida, diferente do escore de cálcio de Agatston, reconhecidamente um preditor de eventos clínicos, assim como a área luminal mínima da lesão. Foi demonstrado previamente que a área luminal mínima tem influência prognóstica – áreas luminiais mínimas ao USIC $\leq 4 \text{ mm}^2$ em lesões angiograficamente moderadas (30-59% de estenose luminal) têm maior chance de causar eventos cardíacos futuros.¹⁴ Recentemente, Stone et al.¹⁵ demonstraram, em estudo prospectivo incluindo 679 pacientes submetidos a imageamento intracoronário das três artérias epicárdicas, que as lesões associadas com eventos recorrentes em 3 anos apresentaram significativamente um ou mais dos seguintes parâmetros em comparação com as lesões não-causadoras de eventos: carga de placa $\geq 70\%$ [hazard ratio (HR) = 5,03, intervalo de confiança de

95% (IC 95%) 2,51 a 10,11; $P < 0,001$], área luminal mínima $\leq 4 \text{ mm}^2$ (HR = 3,21, IC 95% 1,61 a 6,42; $P = 0,001$) ou serem classificados como fibroateromas de capa fibrótica fina pela histologia virtual (HR = 3,35, IC 95% 1,77 a 6,36; $P < 0,001$). Esses achados recentes reforçam a importância da mensuração da área luminal assim como o estudo sobre a composição da placa aterosclerótica na tentativa de se identificar, em caráter investigacional, lesões com potencial para causar eventos cardíacos futuros.

Dessa forma, reunindo os conceitos de calcificação coronária e área luminal mínima, pode-se afirmar que, na prevenção primária, maior carga de cálcio coronário total está associada a maior probabilidade de lesões significativas, e a ausência de cálcio tem alto valor preditivo negativo para eventos futuros. No cenário da prevenção secundária, o valor da quantificação do cálcio é menos claro. A presença de lesões altamente calcificadas pode ser preditor de estabilidade, como demonstrado em estudos prévios histopatológicos¹⁶ e de histologia virtual^{17,18}, e nossos achados de que maiores quantidades de cálcio coronário implicam lesões moderadas com maiores áreas luminais estão em concordância com esses achados.

Limitações do estudo

O presente estudo tem limitações. A falta de uma avaliação seriada com USIC para analisar regressão/progressão de placa limita as conclusões deste estudo a um estudo observacional, não-longitudinal, não podendo inferir conclusões referentes à progressão/regressão de placa e sua relação com o escore de cálcio. Adicionalmente, como o estudo foi realizado com amostra pequena de pacientes, estudos em maior escala são necessários para confirmar esses achados.

CONCLUSÕES

Em uma amostra de pacientes portadores de DAC conhecida, o escore de cálcio total apresentou correlação positiva com a área luminal mínima da lesão. Nossos achados de que a maior quantidade de cálcio na árvore coronária implica menor gravidade das lesões moderadas avaliadas pelo USIC corrobora com o conceito de que o processo de calcificação na doença aterosclerótica, no âmbito da prevenção secundária, pode ser um fator de estabilidade.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(2):E1-42.
2. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1756-824.
3. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2170-214.
4. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.
5. Marano R, Bonomo L. Coronary artery calcium score: has anything changed? *Radiol Med.* 2007;112(7):949-58.
6. Mintz GS, Pichard AD, Popma JJ, Kent KM, Satler LF, Bucher TA, et al. Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: a clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):268-74.
7. Frick M, Karakolcu F, Gschnitzer H, Alber HF, Stoeger A, Obrist P, et al. Calcium score as assessed by multi-slice computed tomography does not predict maximum plaque burden: an in vitro study. *Heart.* 2004;90(9):1057-8.
8. Okabe T, Mintz GS, Weigold WG, Roswell R, Joshi S, Lee SY, et al. The predictive value of computed tomography calcium scores: a comparison with quantitative volumetric intravascular ultrasound. *Cardiovasc Revasc Med.* 2009;10(1):30-5.
9. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):126-33.
10. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. *Circulation.* 1995;92(8):2157-62.
11. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol.* 2002;89(6):757-60.
12. Bielak LF, Rumberger JA, Sheedy PF 2nd, Schwartz RS, Peyser PA. Probabilistic model for prediction of angiographically defined obstructive coronary artery disease using electron beam computed tomography calcium score strata. *Circulation.* 2000;102(4):380-5.
13. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, Carr JJ, Detrano R, Bluemke DA. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(10):1175-83.
14. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation.* 1999;100(3):256-61.

15. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):226-35.
16. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol.* 2002;15(6):439-46.
17. Missel E, Mintz GS, Carlier SG, Sano K, Qian J, Kaple RK, et al. Necrotic core and its ratio to dense calcium are predictors of high-risk non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;101(5):573-8.
18. Missel E, Mintz GS, Carlier SG, Qian J, Shan S, Castellanos C, et al. In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men: results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J.* 2008;29(17):2141-7.