

# Caracterização Morfológica e Tecidual de Lesões Culpadas em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST Após Uso de Fibrinolítico. Análise com Ultrassom Intracoronário e Tecnologia iMAP®

Cristiano Freitas de Souza<sup>1</sup>, Akiko Maehara<sup>1</sup>, Eduardo Lima<sup>2</sup>, Leonardo de Freitas C. Guimarães<sup>2</sup>, Antonio Carlos Carvalho<sup>2</sup>, Claudia M.R. Alves<sup>2</sup>, Adriano Caixeta<sup>3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Atualmente, existe grande debate acerca da fisiopatologia do infarto agudo do miocárdio e da composição tecidual e morfológica das lesões responsáveis por eventos isquêmicos. Entretanto, poucos estudos investigaram a aplicabilidade da tecnologia iMAP® na caracterização tecidual desses pacientes. Avaliamos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST pós-fibrinolítico com ultrassom intravascular em escala de cinzas e com a tecnologia iMAP®, a fim de descrever a composição tecidual das lesões culpadas pelo infarto agudo do miocárdio.

**Métodos:** Foram avaliadas três artérias coronárias epicárdicas com ultrassom intravascular em escala de cinzas e com a tecnologia iMAP® de 25 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST pós-trombólise, com critérios de reperfusão. **Resultados:** A média de idade foi de  $51 \pm 11,5$  anos, com predomínio do sexo masculino (72%). A artéria mais frequentemente envolvida foi a coronária direita (48%). O ultrassom intravascular mostrou que as lesões culpadas eram longas (extensão de  $31,0 \pm 17,2$  mm) e com elevado porcentual de volume de placa ( $58,5 \pm 5,1\%$ ). No ponto de maior obstrução, ou seja, na área luminal mínima, a carga de placa foi de  $82,5 \pm 7,5\%$ . Além disso, o índice de remodelamento médio foi de  $1,4 \pm 1,0$ , denotando remodelamento positivo. As análises pelo iMAP®, tanto da lesão, quanto da área luminal mínima, mostraram predomínio em termos percentuais de componentes fibrótico e necrótico, quando comparados aos demais. **Conclusões:** As lesões ateroscleróticas culpadas pelo infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST apresentaram predomínio de remodelamento arterial positivo e do componente necrótico na composição da placa culpada, o que corrobora, *in vivo*, a principal fisiopatologia da doença aterosclerótica aguda.

**DESCRIPTORIOS:** Infarto do miocárdio. Placa aterosclerótica. Terapia trombolítica. Ultrassonografia.

## ABSTRACT

### Morphological and Tissue Characterization of Culprit Lesions in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Thrombolytic Therapy. Analysis with Grayscale Intravascular Ultrasound and iMAP™ Technology

**Background:** Currently, there is a great debate about the pathophysiology of acute myocardial infarction and tissue composition and morphology of lesions responsible for ischemic events. However, few studies have investigated the applicability of tissue characterization using iMAP™ technology in these patients. We evaluated patients with ST-segment elevation myocardial infarction after thrombolytic therapy with grayscale intravascular ultrasound and iMAP™ technology to describe the tissue composition of the culprit lesions. **Methods:** Twenty-five ST-segment elevation myocardial infarction patients with successful reperfusion had the three major epicardial coronary arteries evaluated by grayscale intravascular ultrasound and iMAP™ technology. **Results:** Mean age was  $51 \pm 11.5$  years with a prevalence of males (72%). The artery most often involved was the right coronary artery (48%). Intravascular ultrasound showed that the culprit lesions were long (mean extension  $31.0 \pm 17.2$ mm) with a high percent of plaque volume ( $58.5 \pm 5.1\%$ ). At the point of highest obstruction (minimal luminal area), the plaque burden was  $82.5 \pm 7.5\%$ . Furthermore, the mean remodeling index was  $1.4 \pm 1.0$ , indicating positive remodeling. iMAP™ analysis of the lesion and minimal luminal area showed a prevalence of fibrotic and necrotic components when compared to other components. **Conclusions:** In ST-segment elevation myocardial infarction patients, the culprit lesion showed a prevalence of positive arterial remodeling and the necrotic core component in the composition of the culprit plaque corroborating *in vivo* the main pathophysiology of acute atherosclerotic disease.

**DESCRIPTORS:** Myocardial infarction. Plaque, atherosclerotic. Thrombolytic therapy. Ultrasonography.

<sup>1</sup> Cardiovascular Research Foundation, Columbia University Medical Center, Nova Iorque, Estados Unidos.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

**Correspondência:** Adriano Caixeta. Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: adriano.caixeta@einstein.br

Recebido em: 3/6/2014 • Aceito em: 18/8/2014

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma entidade clínica normalmente resultante da obstrução trombótica parcial (IAM sem supradesnivelamento do segmento ST – IMSST) ou total (IAM com supradesnivelamento do segmento ST – IMCST) de uma artéria coronária epicárdica.<sup>1</sup> Estudos de patologia mostram que o evento deflagrador, na formação do trombo e subsequente oclusão do vaso, decorre da rotura de uma capa fibrótica aterosclerótica em 60% dos casos, da erosão de uma placa em 30 a 35%, e da formação de trombo sobreposto a nódulos de cálcio em 5 a 10%.<sup>2,3</sup>

Entretanto, muito ainda se discute sobre a composição das placas ateroscleróticas que evoluem de uma condição considerada estável para uma situação de instabilidade, com conseqüente deflagração de evento trombótico e isquemia aguda coronariana. Nessa situação, o ultrassom intracoronário (USIC) representa uma ferramenta importante na identificação e na caracterização da morfologia das placas ateroscleróticas relacionadas ao IAM, apesar de não ser possível identificar a erosão da placa, devido às limitações em sua resolução espacial, sendo essa função atribuída à tomografia de coerência óptica (TCO).<sup>4,5</sup> O USIC identifica, com elevada sensibilidade e especificidade, a rotura de placa e os nódulos de cálcio. Além disso, diversos achados ao USIC são característicos de placas instáveis, como extenso remodelamento positivo<sup>6</sup> e a presença de pequenas quantidades de cálcio em distribuição localizada e pontual (*spotty calcification*).<sup>7,8</sup> Recentemente, com a aplicação da caracterização tecidual com a tecnologia iMAP® (Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos), avançou-se ainda mais na identificação da composição das placas ateroscleróticas, identificando e quantificando o conteúdo lipídico e necrótico, os quais relacionam-se diretamente com a instabilidade das lesões.<sup>9</sup> Diferentemente da tecnologia VH-IVUS® (Volcano Corporation, San Diego, Estados Unidos), existem poucos estudos clínicos analisando a acurácia do iMAP® na caracterização das placas ateroscleróticas envolvidas no IMCST. Ainda mais escassos são os estudos com pacientes submetidos à terapia trombolítica, na qual o USIC possa ser realizado em vasos sem qualquer tipo de intervenção prévia (pré-dilatação e/ou tromboaspiração).

No presente estudo, objetivamos descrever os achados quantitativos, morfológicos e teciduais utilizando USIC com análise em escala de cinzas e com a tecnologia iMAP® das lesões consideradas culpadas em pacientes com IMCST tratados com fibrinolíticos.

## MÉTODOS

### Casística e desenho do estudo

No período de setembro de 2011 a maio de 2012, 25 pacientes com diagnóstico clínico-eletrocardiográfico de IMCST tratados com fibrinolítico foram prospectivamente incluídos no estudo iWonder (*Imaging Whole*

*vessel coronary tree with intravascular ultrasound and iMap in patients with acute myocardial infarction*). Nesse estudo, que incluiu 100 pacientes com IMSST ou IMCST, tratados ou não com fibrinolíticos, foram analisadas com USIC as três artérias coronárias epicárdicas, em escala de cinzas e iMAP®, quanto às características fenotípicas e teciduais das lesões consideradas culpadas e das não culpadas.<sup>10</sup> O projeto foi realizado no setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, tendo sido previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição (projeto 0889/11, de 5 de agosto de 2011) e identificado no ClinicalTrials.org sob o número NCT01437553. Todos os pacientes ou seus representantes legais foram informados sobre os objetivos e riscos dos procedimentos relacionados ao estudo, tendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido anteriormente ao procedimento diagnóstico.

Como parte da presente subanálise, os critérios de inclusão foram: idade < 75 anos; diagnóstico clínico-eletrocardiográfico de IMCST com prévia terapia fibrinolítica, com tempo de evolução < 30 dias; identificação, pela angiografia coronária, da lesão considerada culpada pelo quadro clínico; e possibilidade de avaliação pelo USIC. Os critérios de exclusão foram: IMCST e vaso-alvo com fluxo coronário *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) zero; intervenção coronária percutânea (ICP) prévia ou cirurgia de revascularização miocárdica; instabilidade hemodinâmica; Killip III/IV; disfunção renal grave (creatinina sérica > 2,0 mg/dL e/ou *clearance* de creatinina ≤ 30 mL/minuto); anatomia coronária imprópria para realização do USIC; obstrução coronária crítica impedindo a passagem do cateter de USIC; oclusão total de qualquer uma das três artérias coronárias epicárdicas; estenose > 50% no tronco da coronária esquerda com indicação de revascularização cirúrgica; paciente e/ou representante legal incapaz ou que se recusasse a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi realizada a coleta de amostra de sangue periférico para a obtenção de hemograma, ureia, creatinina, glicemia, colesterol total e frações, proteína-C reativa ultrasensível (PCR-us) e hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>).

### Procedimento do ultrassom intracoronário

O USIC das artérias coronárias epicárdicas foi realizado imediatamente após o procedimento diagnóstico, heparinização plena do paciente (heparina não fracionada 100 U/kg objetivando tempo de coagulação ativada – TCA – entre 250 e 350 segundos) e administração de vasodilatador intracoronário (nitroglicerina 100 a 200 µm). Inicialmente, era realizado o estudo USIC da artéria relacionada ao evento clínico (vaso culpado), seguido de angioplastia, se necessário. A seguir, as duas outras artérias coronárias não relacionadas ao evento clínico (vasos não culpados) foram analisadas com o USIC. Foi utilizado cateter de USIC de 40 MHz

(Atlantis® SR Pro, Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos), com análise pela escala de cinzas e caracterização morfológica, utilizando a modalidade iMAP-IVUS® (Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos). Foram realizados recuos automáticos (*pullback*) do cateter de ultrassom, na velocidade de 0,5 mm/s, iniciando-se em um ponto 10 mm distal da lesão culpada, em direção ao óstio da artéria. Nas artérias não culpadas, a mesma rotina foi realizada, para análise das placas não relacionadas ao evento.

### Análise das imagens do ultrassom intracoronário

Todas as imagens da angiografia e do USIC foram arquivadas em mídia digital e copiadas para um disco rígido externo para análise *off-line* no laboratório de imagem intravascular da *Cardiovascular Research Foundation* (Nova Iorque, Estados Unidos).

A análise do USIC foi realizada em três etapas sequenciais:

**1. Análise quantitativa:** a análise volumétrica quantitativa foi realizada de acordo as diretrizes vigentes.<sup>11,12</sup> Essa etapa da análise *off-line* do USIC consistiu na definição do segmento a ser analisado em cada recuo, incluindo, no mínimo, 10 mm de extensão, distal ao óstio do respectivo vaso. Em seguida, utilizando-se o *software* Qivus 2.1® (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Holanda), obteve-se o contorno automático do vaso e do lúmen a cada 1 mm dentro do segmento definido. Em seguida, utilizando o método de Simpson, foram computados os volumes do lúmen, vaso e da placa (*plaque burden*) foi calculada como a razão da área de secção transversa da placa pela área de secção transversa do vaso, multiplicado por 100. A área luminal mínima (ALM) foi definida como a menor área de secção transversa do lúmen dentro da lesão. A área de estenose foi calculada como a área de secção transversa do lúmen no ponto de ALM dividido pela área de secção transversa do vaso no segmento de referência, multiplicado por 100. A área de secção transversa do vaso no segmento de referência foi definida como a média da área de secção transversa proximal e distal do vaso, no ponto em que o vaso tivesse o aspecto mais próximo do normal, com maior lúmen e menor carga de placa. Quando um dos dois segmentos da referência (proximal ou distal) não pudesse ser medido, o cálculo foi baseado em apenas um deles. Caso nenhum dos dois segmentos pudesse ser medido, variáveis dependentes de medidas da referência não eram calculadas. O índice de remodelamento foi calculado como a área de secção transversa do vaso no ponto de ALM dividido pela área de secção transversa da referência.

**2. Análise qualitativa:** ruptura de placa foi definida como uma cavidade intraplaca em comunicação com o lúmen, na presença de resíduos ou fragmentos da capa

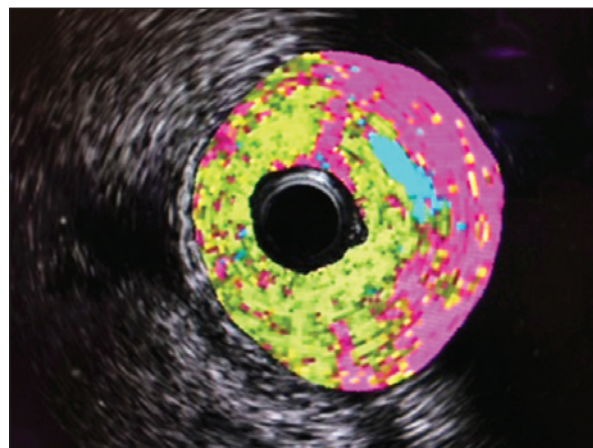
fibrosa.<sup>13</sup> Placa hipocogênica foi classificada quando a placa fosse predominantemente (> 75%) menos brilhante comparada com a adventícia, enquanto que placa hiperecogênica foi considerada quando a placa fosse mais brilhante (> 75%) que a adventícia. Nódulo de cálcio foi definido como uma massa, densa, eruptiva, de superfície irregular em contato e/ou próximo ao lúmen.<sup>14</sup>

**3. Caracterização tecidual pelo iMAP:** o iMAP-IVUS® é uma modalidade de imagem que utiliza análise por radiofrequência espectral a fim de obter um algoritmo para classificar a placa aterosclerótica em quatro componentes: fibrótico, lipídico, necrótico e calcífico. O desenvolvimento desse algoritmo foi baseado em análises histológicas *ex vivo*<sup>15</sup> e para cada componente foi atribuída uma cor: componente fibrótico como verde, componente lipídico como amarelo, componente necrótico como vermelho e componente calcífico como branco (Figura 1).

As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e porcentuais, e as variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão.

## RESULTADOS

A média de idade dos pacientes foi de  $51 \pm 11,5$  anos, com predomínio do sexo masculino (72%). O tempo entre evento índice e realização do procedimento de USIC foi de  $7,2 \pm 2,1$  dias. Dentre os fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), puderam ser constatadas elevadas prevalências de diabetes (40%), hipertensão arterial sistêmica (60%) e tabagismo (64%). Além disso, à admissão, havia uma baixa proporção de pacientes em uso de ácido acetilsalicílico, já que nenhum paciente havia apresentado evento isquêmico prévio. As demais características clínicas e angiográficas estão resumidas na Tabela 1.



**Figura 1.** Corte seccional de ultrassom intracoronário com tecnologia iMAP® demonstrando grande quantidade de componente necrótico (vermelho) e fibrótico (verde), além de núcleo lipídico (azul).

**TABELA 1**  
**Características clínicas basais, exames laboratoriais e terapia medicamentosa**

Variáveis	n = 25
Idade, anos	51,0 ± 11,5
Sexo masculino, n (%)	18 (72)
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26,5 ± 5,7
Diabetes mellitus, n (%)	10 (40)
Hipertensão arterial, n (%)	15 (60)
Tabagismo, n (%)	16 (64)
Dislipidemia, n (%)	9 (36)
Exames laboratoriais de admissão	
Colesterol total, mg/dL	164,0 ± 70,5
HDL-colesterol, mg/dL	35,0 ± 17,3
LDL-colesterol, mg/dL	113,0 ± 42,6
Triglicérides, mg/dL	109,0 ± 59,1
Clearance de creatinina, mL/min	92,0 ± 45,2
PCR-us, mg/L	5,5 ± 7,0
Glicemia de jejum, mg/dL	116,0 ± 62,1
Hemoglobina glicada, %	6,2 ± 2,7
Artéria culpada, n (%)	
Descendente anterior	10 (40)
Circunflexa	3 (12)
Coronária direita	12 (48)
Medicações na admissão, n (%)	
Ácido acetilsalicílico	4 (16)
Tienopiridínicos	0
IECA/BRA	13 (52)
Estatinas	6 (24)
Betabloqueadores	8 (32)
Medicações na alta hospitalar, n (%)	
Ácido acetilsalicílico	25 (100)
Tienopiridínicos	25 (100)
IECA/BRA	20 (80)
Estatinas	25 (100)
Betabloqueadores	9 (36)

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR-us: proteína C-reativa ultrasensível; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina II.

Na análise da lesão culpada pelo USIC em escala de cinzas (Tabela 2), observamos lesões longas (extensão de 31,0 ± 17,2 mm) e com elevado volume de placa (58,5 ± 5,1%). No ponto de maior obstrução (ALM), o lúmen foi de 2,0 ± 1,0 mm<sup>2</sup>, enquanto a carga de placa medida foi de 82,5 ± 7,5%. Consistente com o perfil de pacientes estudado, o índice de remodelamento médio observado foi > 1,05 (1,3 ± 1,0).

A análise tecidual da lesão pelo iMAP® mostrou haver predomínio, em termos porcentuais, de componentes

**TABELA 2**  
**Dados do ultrassom intracoronário em escala de cinzas e da composição tecidual com iMAP®**

Análise pela escala de cinzas da lesão culpada	n = 25
Área do vaso na ALM da referência distal, mm <sup>2</sup>	8,9 ± 3,3
Área do lúmen na ALM da referência distal, mm <sup>2</sup>	6,0 ± 2,1
Área de placa na ALM da referência distal, mm <sup>2</sup>	3,2 ± 1,4
Área do vaso na ALM da referência proximal, mm <sup>2</sup>	14,8 ± 4,6
Área do lúmen na ALM da referência proximal, mm <sup>2</sup>	9,6 ± 2,7
Área de placa na ALM da referência proximal, mm <sup>2</sup>	5,4 ± 2,1
Extensão da lesão, mm	31,0 ± 17,2
Volume do vaso, mm <sup>3</sup>	427,4 ± 302,8
Volume do lúmen, mm <sup>3</sup>	175,3 ± 123,9
Volume da placa, mm <sup>3</sup>	257,7 ± 184,5
Porcentual do volume da placa, %	58,5 ± 5,1
Área média do vaso, mm <sup>3</sup> /mm	14,3 ± 2,9
Área média do lúmen, mm <sup>3</sup> /mm	5,6 ± 1,3
Área média da placa, mm <sup>3</sup> /mm	8,9 ± 1,9
<b>Análise por escala de cinzas da ALM da lesão</b>	
Área do vaso na ALM, mm <sup>2</sup>	12,9 ± 3,2
Área do lúmen na ALM, mm <sup>2</sup>	2,0 ± 1,0
Área da placa na ALM, mm <sup>2</sup>	10,5 ± 3,1
Carga de placa, %	82,5 ± 7,5
Índice de remodelamento	1,4 ± 1,0
<b>Análise tecidual pelo iMAP® da lesão</b>	
Volume do componente necrótico, mm <sup>3</sup>	60,0 ± 65,6
Volume do componente calcífico, mm <sup>3</sup>	6,1 ± 8,3
Volume do componente lipídico, mm <sup>3</sup>	17,7 ± 16,2
Volume do componente fibrótico, mm <sup>3</sup>	152,4 ± 112,8
Relação componente necrótico/componente calcífico	10,6 ± 13,9
Porcentual do volume do componente necrótico, %	23,4 ± 9,2
Porcentual do volume do componente calcífico, %	2,2 ± 1,8
Porcentual do volume do componente lipídico, %	7,1 ± 1,9
Porcentual do volume do componente fibrótico, %	65,6 ± 10,4
<b>Análise tecidual pelo iMAP® na ALM</b>	
Porcentual do volume do componente necrótico, %	23,6 ± 14,8
Porcentual do volume do componente calcífico, %	1,6 ± 1,7
Porcentual do volume do componente lipídico, %	6,4 ± 2,6
Porcentual do volume do componente fibrótico, %	63,4 ± 18,1

ALM: área luminal mínima.

fibróticos e necróticos, quando comparados aos demais, mostrando maiores vulnerabilidade e instabilidade dessas lesões. Esse achado foi similar ao encontrado no ponto de maior obstrução (ALM), também com predomínio dos componentes fibrótico e necrótico.

Por fim, a análise morfológica do USIC mostrou que o evento deflagrador para trombose coronária foi a rotura de placa em 36% (9/25) enquanto nódulo de cálcio foi observado em apenas 4% dos pacientes (1/25).

## DISCUSSÃO

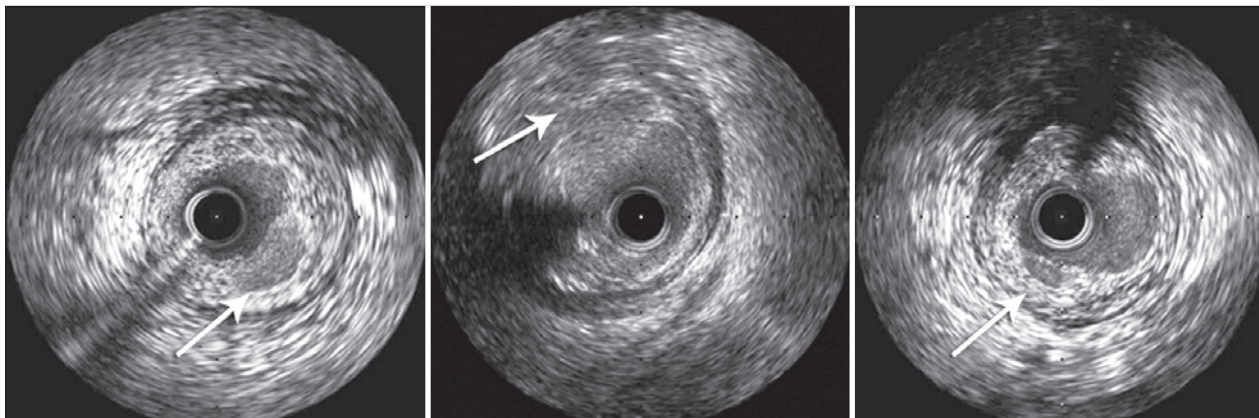
No presente estudo, avaliamos 25 pacientes com IMCST submetidos a terapia fibrinolítica, encaminhados para cinecoronariografia e submetidos a USIC das três artérias coronárias epicárdicas. Os principais achados foram: (1) as lesões culpadas apresentaram achados compatíveis com a placa vulnerável, como grande núcleo necrótico (> 20%) e reduzido conteúdo calcificado; (2) rotura de placa foi o evento subjacente para a trombose coronária em 36% dos casos; e (3) remodelamento arterial positivo esteve presente na quase totalidade das lesões. Pela primeira vez na literatura, apresentamos a descrição das características morfológicas da placa responsável pelo IMCST em pacientes após uso de fibrinolíticos utilizando a tecnologia de caracterização tecidual iMAP®. Uma potencial vantagem dessa análise sobre estudos pregressos residiu no fato de que a análise do USIC foi realizada após terapia fibrinolítica com sucesso, minimizando os riscos de interferência de trombo na interpretação das imagens.

Estudos recentes de patologia descreveram os estágios evolutivos da placa aterosclerótica, desde o estado estável, incipiente e benigno, até estágios mais avançados de instabilidade, levando a eventos coronarianos agudos.<sup>2,16</sup> Nos estágios iniciais de espessamento intimal e xantoma intimal, a placa aterosclerótica é composta principalmente por acúmulo focal de células musculares lisas com matriz extracelular rica em proteoglicanos, sem indícios de inflamação. A partir desse estágio, ocorre a progressão da aterosclerose com acentuação do componente inflamatório, representado principalmente por infiltrados de macrófagos no núcleo lipídico, e redução de proteoglicanos e colágeno na capa fibrosa. Em uma última etapa da história natural da aterosclerose, esse processo evolutivo resulta na formação da chamada placa vulnerável, representada pelo fibroateroma de capa fina (FACF), cujos achados diagnósticos são de um grande núcleo necrótico (usualmente  $\geq 25\%$  da área de placa)<sup>17</sup> envolvido por uma capa fibrosa fina ( $\leq 65 \mu\text{m}$ ) ricamente infiltrada por macrófagos e com reduzida quantidade de células musculares lisas.<sup>16,18</sup>

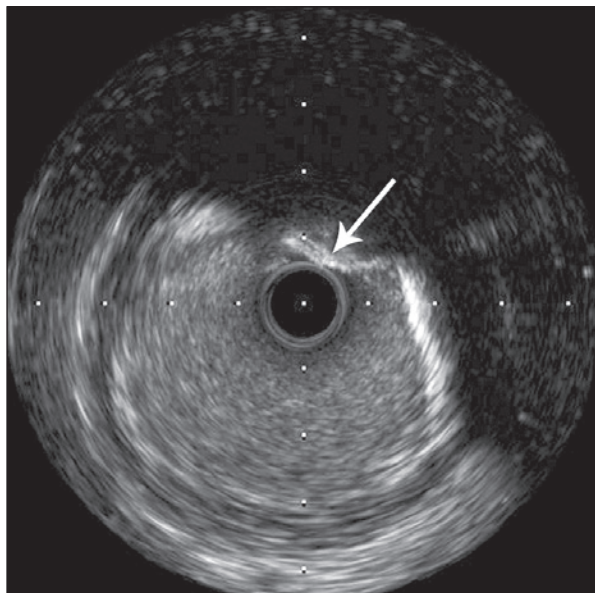
Um dos achados associados à vulnerabilidade da placa mais estudados é o remodelamento arterial. Inicialmente descrito por Glagov et al.<sup>19</sup>, em 1987, o remodelamento arterial positivo tem sido encontrado em placas ateroscleróticas responsáveis por eventos agudos coronarianos,<sup>6,20,21</sup> além de estar associado a elevação de CK-MB após ICP,<sup>22</sup> a fenômenos de *no-reflow* durante ICP primária,<sup>23</sup> à isquemia recorrente após ICP,<sup>24</sup> a eventos cardiovasculares maiores em pacientes com angina instável submetidos à qualquer forma de revascularização,<sup>25</sup> e à hiperplasia intimal após ICP, com stent não farmacológico<sup>26</sup> e farmacológico.<sup>27</sup> No presente estudo, o índice de remodelamento arterial médio foi de  $1,4 \pm 1,0$ , superior a  $1,05$ , caracterizando, assim, o predomínio de remodelamento arterial positivo e corroborando a literatura citada.

Além do remodelamento arterial, outros dados da análise quantitativa do USIC em escala de cinzas merecem destaque. Um deles é a quantificação da carga de placa, do ateroma que foi previamente demonstrado estar diretamente associado à embolização distal.<sup>28</sup> Além disso, no estudo VIVA (*VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis*),<sup>29</sup> no qual 170 pacientes com angina estável ou síndrome coronariana aguda com elevação de troponina foram avaliados com USIC de três vasos, um dos preditores de evento adverso cardiovascular maior durante seguimento médio de 625 dias foi a presença de carga de placa > 70%. Similarmente, no estudo PROSPECT,<sup>30</sup> que avaliou 697 pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a USIC das três artérias, um dos preditores mais significativos de evento adverso cardiovascular maior associado a lesões não culpadas em 3 anos de seguimento foi carga de placa > 70% (as outras variáveis foram a presença de FACF e ALM  $\leq 4,0 \text{ mm}^2$ ). Em nossa análise, que envolveu apenas pacientes com IMCST, a carga de placa encontrada na lesão culpada foi de  $82,5 \pm 7,5\%$ . Em subanálise recente do estudo PROSPECT,<sup>31</sup> foi demonstrado que pacientes diabéticos apresentavam achados ainda mais significativos relacionados à carga de placa quando comparados àqueles sem diabetes ( $56,8\%$  vs.  $55,0\%$ ;  $p = 0,0006$ ). Em nossa análise, em comparação exploratória, encontramos uma tendência numérica similar, com a população de diabéticos apresentando maior carga de placa ( $84,4 \pm 9,0\%$ ) quando comparada à de não diabéticos ( $81,5 \pm 6,4\%$ ), porém sem atingir significância estatística ( $p = 0,77$ ).

Em relação ao evento deflagrador para a trombose e subsequente oclusão da artéria coronária, está bem estabelecido, na literatura, que a rotura de placa é responsável pela maioria dos casos ( $60\%$ ).<sup>3,16</sup> Em recente estudo utilizando TCO e comparando 80 pacientes com DAC assintomática e IMSST, Shimamura et al. demonstraram que as roturas de placa sintomáticas, ou seja, associadas à eventos isquêmicos agudos, apresentavam maior quantidade de placas ricas em lipídeos e trombo, além de menor ALM da lesão e ALM no ponto máximo de ruptura.<sup>32</sup> Das 25 lesões culpadas analisadas no presente estudo, pôde-se identificar ruptura de placa em 9 ( $36\%$ ) (Figura 2). Esse porcentual, inferior ao habitualmente descrito, pode ter sido resultado do tempo prolongado entre o evento índice e a realização do USIC em alguns casos (tempo médio entre evento índice e procedimento de USIC de  $7,2 \pm 2,1$  dias). Com isso, é possível que algumas placas rotas tenham evoluído para cicatrização ou, então, que a cavidade tenha sido preenchida por trombo, dificultando, assim, sua identificação com o USIC. Recentemente, os nódulos de cálcio, também identificáveis pelo USIC, foram associados à síndrome coronariana aguda em 5 a  $10\%$  dos casos.<sup>33</sup> O mecanismo pelo qual os nódulos de cálcio resultam em trombose coronária ainda é desconhecido. Em nossa coorte, apenas um paciente ( $4\%$ ) apresentou nódulo de cálcio identificado pelo USIC (Figura 3), prevalência semelhante à descrita em estudos prévios.



**Figura 2.** Cortes seccionais de ultrassom intracoronário em três pacientes diferentes, demonstrando exemplos de placa rota (seta) como evento deflagrador da trombose coronária.



**Figura 3.** Ultrassom intracoronário de artéria coronária direita demonstrando compatibilidade com nódulo de cálcio (massa densa, eruptiva, de superfície irregular, em contato e/ou próximo ao lúmen, conforme indicado pela seta).

Quando utilizamos a caracterização tecidual por meio do iMAP®, temos, como achado característico das placas instáveis, a grande quantidade de núcleo necrótico. Em estudo conduzido por Missel et al.<sup>34</sup>, utilizando a histologia virtual, foi comprovada a associação de grande núcleo necrótico e reduzido componente calcificado, com maior liberação de CK-MB em pacientes com síndrome coronariana aguda. Neste estudo, o volume de núcleo necrótico encontrado foi de  $19,2 \pm 18,0 \text{ mm}^3$ , enquanto o de componente calcificado foi de  $1,4 \pm 13,9 \text{ mm}^3$ . Além disso, os autores demonstraram que pacientes de maior risco (aqueles com liberação de CK-MB e infradesnívelamento do segmento

ST no eletrocardiograma) apresentavam como preditor de risco elevada relação NC/DC (*necrotic core/dense calcium*) ( $= 1,83$ , intervalo interquartil 1,27-2,76). Em nosso estudo, que diferente do supracitado por avaliar pacientes de mais alto risco (IMCST) e com diferente tecnologia de caracterização tecidual, observamos um volume de núcleo necrótico de  $60,0 \pm 65,6 \text{ mm}^3$  e de componente calcificado de  $6,12 \pm 8,34 \text{ mm}^3$ . Já a relação NC/DC encontrada foi de  $10,6 \pm 13,9$ . Isso demonstra que pode existir uma correlação entre um perfil de pacientes mais grave, representados pelo IMCST, e maior quantidade de componente necrótico nas lesões culpadas.

Já em estudo contemporâneo<sup>35</sup> comparando pacientes com diagnóstico de IAM com e sem supradesnívelamento do segmento ST, o percentual médio do componente necrótico encontrado foi de 37% no grupo IMCST, enquanto o de componente calcificado foi de apenas 3%. Em nossa análise, o percentual médio do componente necrótico foi de  $23,4 \pm 9,2\%$  e do componente calcificado de  $2,17 \pm 1,76\%$ . Estes achados são similares quando é analisada toda a extensão da lesão ou apenas o ponto de maior obstrução (ALM). Na presente análise, no ponto da ALM, o percentual médio do componente necrótico foi de  $23,6 \pm 14,8\%$  e do componente calcificado foi de  $1,62 \pm 1,70\%$ .

Finalmente, os resultados demonstrados com iMAP® em pacientes com IMCST foram similares àqueles previamente publicados com VH-IVUS®, comprovando sua potencial aplicabilidade na prática clínica.<sup>6-8</sup>

### Limitações

O presente estudo apresentou diversas limitações, sendo as principais relacionadas à baixa resolução espacial do USIC, principalmente quando comparado à TCO. Isso pode resultar em dificuldade na identificação e na quantificação do componente trombótico, que pode ser erroneamente classificado como componente fibrótico

pelo iMAP®. Entretanto, diferentemente da TCO, o USIC possui maior penetração das ondas, possibilitando, por exemplo, a quantificação do remodelamento arterial. Além disso, o artefato do fio-guia, embora interferindo minimamente na geração de imagens, pode ter sido incluído nessa análise como componente necrótico, podendo superestimar sua quantificação. Os achados do presente estudo reservam-se apenas a pacientes portadores de IMCST após uso de fibrinolítico, limitando, dessa maneira, a validade externa dos achados.

## CONCLUSÕES

Neste estudo, que envolveu um pequeno número de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, a caracterização morfológica, por meio do ultrassom intracoronário, em escala de cinzas, e tecidual, com a tecnologia iMAP®, mostrou que existe predomínio de remodelamento arterial positivo e do componente necrótico na composição da placa culpada, o que corrobora a fisiopatologia da doença aterosclerótica. A presença de ruptura de placa, entretanto, foi prevalente em apenas 40% dos casos. Estudos futuros, utilizando novas tecnologias de imagem invasivas com superior resolução espacial, são necessários, para uma melhor compressão da fisiopatologia e uma melhor promoção no tratamento de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

## CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Houve financiamento parcial (doação de cateteres) por parte da Boston Scientific.

## REFERÊNCIAS

1. 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(6):937-54.
2. Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(7):379-89.
3. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1041-51.
4. Hu S, Yonetsu T, Jia H, Karanasos A, Aguirre AD, Tian J, et al. Residual thrombus pattern in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque erosion versus plaque rupture after successful fibrinolysis: an optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1336-8.
5. Hu S, Jia H, Vergallo R, Abtahian F, Tian J, Soeda T, et al. Plaque erosion: in vivo diagnosis and treatment guided by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):e63-4.
6. Matsuo Y, Takumi T, Mathew V, Chung WY, Barsness GW, Rihal CS, et al. Plaque characteristics and arterial remodeling in coronary and peripheral arterial systems. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):365-71.
7. Pu J, Mintz GS, Biro S, Lee JB, Sum ST, Madden SP, et al. Insights into echo-attenuated plaques, echolucent plaques, and plaques with spotty calcification: novel findings from comparisons among intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy, and pathological histology in 2,294 human coronary artery segments. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(21):2220-33.
8. Kataoka Y, Wolski K, Uno K, Puri R, Tuzcu EM, Nissen SE, et al. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis: insights from serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1592-7.
9. Trusinskis K, Juhnevica D, Strengė K, Erglis A. iMap intravascular ultrasound evaluation of culprit and non-culprit lesions in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Medicine*. 2013;14(2):71-5.
10. Souza CFd, Alves CMR, Carvalho AC, Bonfim AV, Silva EODA, P. Junior EC, et al. Estudo iWONDER (Imaging WhOLE vessel coroNary tree with intravascular ultrasound and iMap® in patiEnts with acute myocaRdial infarction): racional e desenho do estudo. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2012;20(2):199-203.
11. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1478-92.
12. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention*. 2011;6(9):1123-30, 9.
13. Xie Y, Mintz GS, Yang J, Doi H, Iniguez A, Dangas GD, et al. Clinical outcome of nonculprit plaque ruptures in patients with acute coronary syndrome in the PROSPECT study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):397-405.
14. Lee JB, Mintz GS, Lissauskas JB, Biro SG, Pu J, Sum ST, et al. Histopathologic validation of the intravascular ultrasound diagnosis of calcified coronary artery nodules. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1547-51.
15. Sathyanarayana S, Carlier S, Li W, Thomas L. Characterisation of atherosclerotic plaque by spectral similarity of radiofrequency intravascular ultrasound signals. *EuroIntervention*. 2009;5(1):133-9.
16. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34(10):719-28.
17. Narula J, Garg P, Achenbach S, Motoyama S, Virmani R, Strauss HW. Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5 Suppl 2:S2-10.
18. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(5):285-92.
19. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371-5.
20. Cascon-Perez JD, de la Torre-Hernandez JM, Ruiz-Abellon MC, Martinez-Pascual M, Marmol-Lozano R, Lopez-Candel J, et al. Characteristics of culprit atheromatous plaques obtained in vivo by intravascular ultrasound radiofrequency analysis: results from the CULPLAC study. *Am Heart J*. 2013;165(3):400-7.
21. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Song JA, Ahmed K, Lee KH, et al. Positive remodeling is associated with vulnerable coronary plaque components regardless of clinical presentation:

- virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):871-6.
22. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions : intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation.* 2000;101(6):604-10.
23. Watanabe T, Nanto S, Uematsu M, Ohara T, Morozumi T, Kotani J, et al. Prediction of no-reflow phenomenon after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: intravascular ultrasound findings. *Circ J.* 2003;67(8):667-71.
24. Gyongyosi M, Wexberg P, Kiss K, Yang P, Sperker W, Sochor H, et al. Adaptive remodeling of the infarct-related artery is associated with recurrent ischemic events after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2001;12(3):167-72.
25. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, Domanovits H, Laggner A, Weidinger F, et al. Intravascular ultrasound predictors of major adverse cardiac events in patients with unstable angina. *Clin Cardiol.* 2000;23(7):507-15.
26. Endo A, Hirayama H, Yoshida O, Arakawa T, Akima T, Yamada T, et al. Arterial remodeling influences the development of intimal hyperplasia after stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):70-5.
27. Mintz GS, Tinana A, Hong MK, Lee CW, Kim JJ, Fearnot NE, et al. Impact of preinterventional arterial remodeling on neointimal hyperplasia after implantation of (non-polymer-encapsulated) paclitaxel-coated stents: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation.* 2003;108(11):1295-8.
28. Matsuo K, Ueda Y, Tsujimoto M, Hao H, Nishio M, Hirata A, et al. Ruptured plaque and large plaque burden are risks of distal embolisation during percutaneous coronary intervention: evaluation by angioscopy and virtual histology intravascular ultrasound imaging. *EuroIntervention.* 2013;9(2):235-42.
29. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(8):894-901.
30. 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.
31. Marso SP, Mercado N, Maehara A, Weisz G, Mintz GS, McPherson J, et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3 Suppl):S42-52.
32. Shimamura K, Ino Y, Kubo T, Nishiguchi T, Tanimoto T, Ozaki Y, et al. Difference of ruptured plaque morphology between asymptomatic coronary artery disease and non-ST elevation acute coronary syndrome patients: An optical coherence tomography study. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):532-7.
33. Karanasos A, Ligthart JM, Witberg KT, Regar E. Calcified nodules: an underrated mechanism of coronary thrombosis? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(10):1071-2.
34. 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.
35. Takaoka N, Tsujita K, Kaikita K, Hokimoto S, Mizobe M, Nagano M, et al. Comprehensive analysis of intravascular ultrasound and angiographic morphology of culprit lesions between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):423-30.