

Preditores Geométricos Angiográficos de Infarto do Miocárdio Não São Associados com Marcadores Ultra-Sonográficos de Vulnerabilidade da Placa

Angiographic Geometric Predictors of Myocardial Infarction Are Not Associated with Ultrasonographic Markers of Plaque Vulnerability

Celso Kiyochi Takimura, Pedro Alves Lemos, Marco Antonio Perin, Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva, John Ambrose, José Antonio Franchini Ramires, Eulógio Emílio Martinez Filho
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP

OBJETIVO

Certas características geométricas angiográficas de lesões coronarianas foram descritas como preditoras independentes de um futuro infarto do miocárdio. O objetivo deste estudo foi correlacionar esses marcadores com achados do ultra-som intracoronariano sabidamente associados com maior vulnerabilidade à ruptura de placa.

MÉTODOS

Estudou-se 30 pacientes com síndromes coronarianas estáveis e lesões *de novo* (31 lesões) com angiografia e ultra-som intracoronariano. Para cada lesão as características geométricas angiográficas (grau de simetria, grau de estenose, comprimento da lesão e ângulo de saída) foram correlacionadas com as variáveis ultra-sonográficas: tipo de placa (mole, fibrosa, mista ou calcificada), área percentual de placa e índice de remodelamento.

RESULTADOS

O comprimento médio da lesão foi de $9,2 \pm 4,4$ mm, o percentual de estenose foi de 50,0% a 89,0% (média $67,7 \pm 12,1\%$), ângulos de entrada variaram de $8,48^\circ$ a $48,78^\circ$ (média $24,0 \pm 11,4^\circ$), ângulos de saída variaram de $8,30^\circ$ a $53,03^\circ$ (média $23,8 \pm 11,7^\circ$) e o índice de simetria variou de 0 a 1 (média $0,56 \pm 0,32$). À avaliação com ultra-som intracoronariano, frequência de placas moles ou calcificadas, remodelamento positivo e magnitude da área percentual de placa não foram associados com nenhuma característica geométrica angiográfica ($p > 0,05$ para todas as análises).

CONCLUSÃO

Características geométricas angiográficas que predisõem à oclusão aguda não se correlacionam com achados morfológicos e quantitativos do ultra-som intracoronariano associados com a vulnerabilidade da placa.

PALAVRAS-CHAVE

Aterosclerose coronariana; angiografia coronariana; ultra-som intracoronariano.

OBJECTIVE

Some angiographic geometric features of coronary lesions have recently been described as independent predictors of myocardial infarction. The purpose of this study was to correlate these geometric markers with intravascular ultrasound findings known to be associated with greater vulnerability to plaque rupture.

METHODS

A total of 30 patients with stable coronary syndromes and *de novo* lesions (31 lesions) underwent coronary angiography and intravascular ultrasound (IVUS). For each lesion, angiographic geometric features (degree of symmetry, degree of stenosis, lesion length, and outflow angle) were correlated with the following ultrasound variables: type of plaque (soft, fibrous, mixed, or calcified), plaque burden and remodeling index.

RESULTS

Mean lesion length was 9.2 ± 4.4 mm, percent stenosis was 50.0% to 89.0% (mean $67.7 \pm 12.1\%$), inflow angles ranged from 8.48° to 48.78° (mean $24.0 \pm 11.4^\circ$), outflow angles ranged from 8.30° to 53.03° (mean $23.8 \pm 11.7^\circ$), and the symmetry index ranged from 0 to 1 (mean 0.56 ± 0.32). On ultrasound evaluation, frequency of soft or calcified plaques, positive remodeling, and magnitude of plaque burden were not associated with any angiographic geometric feature ($p > 0.05$ for all analysis).

CONCLUSION

Angiographic geometric features that predispose to acute occlusion do not correlate with IVUS morphologic and quantitative findings associated with plaque vulnerability.

KEY WORDS

Coronary atherosclerosis; coronary angiography, intravascular ultrasonography.

Síndromes coronarianas agudas representadas por angina instável, infarto agudo do miocárdio e morte súbita têm sido extensivamente associadas com aterosclerose coronariana¹. Ruptura da placa ou erosão com denudação endotelial parece ser uma via final comum, resultando em formação local de trombo e obstrução aguda do lúmen². Todavia, os mecanismos específicos envolvidos no desencadeamento desse processo são ainda desconhecidos.

Estudos *post-mortem* mostraram que as placas ateroscleróticas “culpadas” de pacientes com síndromes coronarianas agudas têm características distintas quando comparadas a placas “não-culpadas” ou a placas de pacientes com doença crônica estável. Esses achados levaram ao conceito de que certas características da placa podem conferir uma maior propensão à ruptura, tais como uma grande área porcentual de placa, remodelamento positivo e alto conteúdo lipídico, características da chamada placa vulnerável³. Da mesma forma, em estudos clínicos utilizando o estudo da parede arterial com ultra-som intracoronariano, um aumento de frequência de placas com aquelas características tem sido descrito em pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio^{4,5,6}.

A identificação de placas vulneráveis em pacientes com doença aterosclerótica emergiu como um campo de crescente interesse na pesquisa clínica⁷. Embora ainda considerada padrão de referência para o diagnóstico da doença coronariana, a angiografia convencional não tem sido comumente listada como um método potencial para a detecção de placas vulneráveis. Todavia, estudos prévios mostram que certas características geométricas da lesão derivadas do lumenograma angiográfico têm um grande valor preditor para a ocorrência de um futuro infarto do miocárdio^{8,9}. Avaliando-se angiografias realizadas dentro dos 36 meses que precederam um infarto agudo do miocárdio, lesões culpadas mostraram-se mais longas, mais simétricas, mais gravemente estenóticas e com maior ângulo de saída que as lesões controle. As características da parede arterial e da placa relacionadas com esses fatores de risco morfológico ainda não foram descritas. O presente estudo foi realizado para se avaliar as características do ultra-som intracoronariano associadas com fatores de risco angiográfico para infarto agudo do miocárdio.

MÉTODOS

A população deste estudo consistiu em trinta pacientes consecutivos (31 lesões) com síndromes coronarianas estáveis, encaminhados para tratamento percutâneo de lesões *de novo* em vasos nativos, em razão de sintomas ou evidência de isquemia miocárdica e submetidos à ultra-sonografia intracoronariana antes da realização do procedimento terapêutico, no período de dezembro de 1997 a janeiro de 1999.

Foram considerados critérios de exclusão a ocorrência

de um episódio recente de síndrome coronariana aguda ou evidência angiográfica de trombo ou ruptura de placa e lesão ostial ou em bifurcação. Esse protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e está em acordo com a Declaração de Helsinki. Foi obtida ainda a assinatura do consentimento informado de cada paciente.

Análise angiográfica - Angiografia coronariana quantitativa: As angiografias foram analisadas na projeção que evidenciasse a lesão coronariana com o maior grau de estenose e após a administração intracoronariana de 10 mg de mononitrato de isossorbida. Angiografia coronariana quantitativa foi realizada off-line por meio de um algoritmo de detecção automática dos bordos (sistema CAAS II, Pie Medical, Maastricht, The Netherlands), com a extremidade do cateter utilizada para calibração. O diâmetro luminal mínimo (DLM), diâmetro de referência interpolado (DRI), porcentual de estenose e o comprimento da lesão foram mensurados¹⁰.

Análise geométrica angiográfica - Os ângulos de entrada e de saída foram medidos a partir da função da curva do diâmetro luminal da medida da angiografia coronariana quantitativa. O ângulo médio de entrada da lesão foi definido como a inclinação média da curva de função do diâmetro luminal entre o ponto mais estenótico (isto é, DLM) e o limite proximal do segmento estenótico. Da mesma forma, o ângulo médio de saída foi definido como a inclinação média da curva de diâmetro luminal entre o DLM e o limite distal da lesão (fig. 1)¹¹. Os contornos da parede do vaso estimados pelo lumenograma angiográfico foram utilizados para avaliar o índice de simetria de placa, calculado como a relação porcentual entre as áreas de placa de cada lado da estenose. As lesões com índice de simetria de placa entre 0 e 0,5 foram classificadas como excêntricas e aquelas com valores maiores que 0,5 como concêntricas.

Imagens do ultra-som intracoronariano - Todos os exames de ultra-som foram realizados antes de qualquer intervenção terapêutica. Um sistema de ultra-som disponível comercialmente com um transdutor de 30 a 40 MHz (Boston Scientific Corporation/SciMed) foi utilizado e as imagens foram adquiridas durante recuo automático a uma velocidade de 0,5 mm/s. Análises qualitativas foram realizadas de acordo com critérios previamente estabelecidos^{12,13}. Placa calcificada era mais brilhante do que a adventícia e resultava em sombra acústica. Placa fibrosa era tão brilhante ou mais brilhante do que a adventícia, porém sem a produção de sombra acústica. Placa mole era menos brilhante do que a adventícia. Quando não havia uma placa dominante, essa foi classificada como mista. As avaliações quantitativas do ultra-som foram realizadas no local mais estenótico e nos locais de referência proximal e distal, selecionados como os cortes transversais distantes até 5 mm da lesão, mas antes de qualquer ramo lateral.

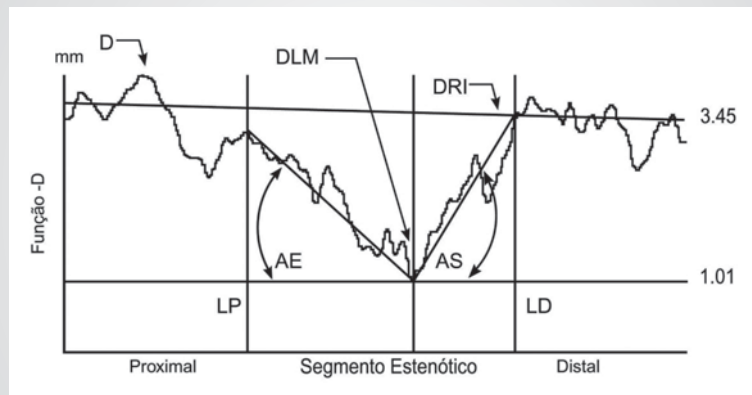


Fig. 1 – Função do diâmetro luminal (Função-D) e ângulos médios de entrada (AE) e de saída (AS). O AE e AS são definidos pela inclinação média da função do diâmetro entre o DLM e o limite proximal (LP) e o limite distal (LD) do segmento estenótico, respectivamente.

As seguintes medidas foram obtidas por planimetria: área transversal da membrana elástica externa e área do lúmen. A área de placa foi calculada pela área da membrana elástica externa menos área do lúmen. Área percentual de placa foi calculada pela relação percentual entre a área da placa e a área da membrana elástica externa. O índice de remodelamento foi calculado pela relação entre a área da membrana elástica externa na referência proximal e a área da membrana elástica no local da lesão. Remodelamento positivo foi definido quando houve índice de remodelamento maior que 1,05¹⁴.

Análise estatística - Variáveis categóricas são apresentadas como freqüências e comparadas pelo teste exato de Fischer. Variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão e comparadas utilizando a análise de variância. A distribuição das medidas individuais do comprimento da lesão, o percentual de estenose, o índice de simetria e os ângulos de entrada e de saída contra a área percentual de placa e índice de remodelamento foram estudados pela análise de regressão linear. Variáveis geométricas angiográficas com valor prognóstico para eventos agudos (ângulos de entrada e de saída, índice de simetria, comprimento da lesão e percentual de estenose) foram divididas em três grupos, de acordo com tercís. Os achados ultra-sonográficos em cada um desses grupos foram analisados e comparados. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

As características clínicas dos trinta pacientes incluídos (31 lesões) são mostradas na tabela 1. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino (70%), com uma prevalência relativamente alta de diabetes melito (30%). Metade dos casos apresentava doença multiarterial e 23% tinham uma história de infarto do miocárdio antigo (em todos esses pacientes a localização do infarto não se relacionava com a lesão coronariana em estudo). A artéria descendente anterior foi o vaso mais

frequentemente tratado e aproximadamente um terço dos pacientes apresentava lesões do tipo B2 ou C. Em todos os procedimentos obteve-se sucesso angiográfico e boa evolução clínica hospitalar.

A tabela 2 mostra os achados angiográficos morfológicos e de angiografia coronariana quantitativa das 31 lesões estudadas. Em média, as lesões eram relativamente curtas (comprimento $9,2 \pm 4,4$ mm), localizadas em grandes vasos (diâmetro de referência $2,90 \pm 0,45$ mm) e com percentual de estenose variando de 50,0% a 89,0% (média $67,7 \pm 12,1$ %). Os ângulos de entrada variaram de $8,48^\circ$ a $48,78^\circ$ (média $24,0 \pm 11,4^\circ$) e os

Tabela 1 – Características clínicas

Número de pacientes / lesões	30 / 31
Idade, anos \pm DP	59 \pm 9
Sexo masculino, n (%)	21 (70)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	18 (60)
Diabetes melito, n (%)	9 (30)
Tabagismo, n (%)	10 (33)
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	7 (23)
Revascularização miocárdica prévia, n (%)	1 (3)
Extensão da doença arterial coronariana	
Uniarteriais, n (%)	15 (50)
Biarteriais, n (%)	11 (37)
Triarteriais, n (%)	4 (13)
Apresentação clínica	
Isquemia assintomática, n (%)	7 (23)
Angina estável, n (%)	23 (77)
Lipidograma	
Colesterol total, mg/dl \pm DP	210 \pm 34
HDL-C, mg/dl \pm DP	39 \pm 12
LDL-C, mg/dl \pm DP	139 \pm 30,4
Triglicérides, mg/dl \pm DP	149 \pm 65
Localização das lesões estudadas	
Artéria coronariana direita, n (%)	7 (23)
Artéria descendente anterior, n (%)	18 (58)
Artéria circunflexa, n (%)	6 (19)
Lesões tipo B2/C, n (%)	9 (29)

DP = desvio padrão.

Tabela 2 – Angiografia coronariana quantitativa e variáveis geométricas angiográficas (n = 31 lesões)

Diâmetro luminal mínimo, mm ± DP	0,93 ± 0,38
Diâmetro de referência, mm ± DP	2,90 ± 0,45
Porcentual de estenose, % ± DP	67,7 ± 12,1
Comprimento da lesão, mm ± DP	9,2 ± 4,4
Ângulo de entrada, graus ± DP	24,0 ± 11,4
Ângulo de saída, graus ± DP	23,8 ± 11,7
Índice de simetria, média ± DP	0,56 ± 0,32
<i>DP = desvio padrão.</i>	

ângulos de saída variaram de 8,30° a 53,03° (média 23,8 ± 11,7°). A avaliação da simetria da lesão mostrou lesões com extrema excentricidade (índice de simetria 0) e lesões com máxima concentricidade (índice de simetria 1), com uma média do índice de simetria de 0,56 ± 0,32.

As variáveis geométricas da lesão (comprimento, porcentual de estenose, índice de simetria, ângulo de entrada e de saída) foram divididas em tercís. A tabela 3 mostra os achados ultra-sonográficos analisados separadamente para cada tercil. A frequência de placas moles ou calcificadas, o remodelamento positivo e a magnitude de área porcentual de placa não estavam associados com nenhuma característica geométrica, sem nenhuma diferença significativa observada entre os subgrupos de tercís ($p > 0,05$ para todas as análises). Para ilustração, a distribuição das medidas individuais do comprimento da lesão, o porcentual de estenose, o índice de simetria e os ângulos de entrada e de saída contra a área porcentual de placa e índice de remodelamento são apresentados nas figuras 2 e 3, respectivamente ($p > 0,05$ para todas as análises).

Discussão

Neste estudo, fatores angiográficos evidenciados como preditores de um futuro infarto do miocárdio não estiveram associados com marcadores ultra-sonográficos de instabilidade da placa. Especificamente, as características angiográficas porcentual de estenose, o índice de simetria, o comprimento da lesão, os ângulos de

entrada e de saída não foram associadas com detecção à ultra-sonografia de placa mole, remodelamento positivo ou uma maior área porcentual de placa.

A falta de correlação entre preditores angiográficos de eventos futuros e os marcadores ultra-sonográficos de vulnerabilidade tem várias possíveis explicações: 1) a maioria das propriedades atualmente associadas com um aumento da vulnerabilidade da placa não são identificáveis pelo ultra-som intracoronariano convencional, tais como a inflamação da placa¹⁵, a capa fibrosa fina¹⁶, a deformabilidade da placa¹⁷ e o estresse de cisalhamento¹⁸; 2) a correlação entre placa mole e conteúdo lipídico é fraca e, além disso, a imagem ultra-sonográfica “placa mole” pode corresponder a trombo, lipíde, tecido necrótico ou a nenhum deles; 3) o porcentual médio de estenose em nossa casuística foi de 67%, o qual contrasta com o porcentual médio de estenose de 46% e 47% relatados em estudos prévios que mostraram o valor prognóstico das variáveis angiográficas^{8,9}. É razoável assumir que nossos pacientes poderiam teoricamente estar comparativamente em um estágio mais avançado de doença arterial coronariana, o qual pode invalidar uma extrapolação direta de resultados prévios de pacientes com lesões coronarianas menos acentuadas.

Hipoteticamente, a estrutura da placa e sua composição podem influenciar a morfologia angiográfica⁸. Entretanto, nossos achados não apóiam essa hipótese. Embora o ultra-som intracoronariano convencional permita apenas uma estimativa relativamente grosseira da estrutura da parede do vaso, nenhuma associação foi observada entre as variáveis geométricas angiográficas e as características da placa à ultra-sonografia. Embora um número relativamente pequeno de lesões tenha sido incluído neste trabalho, a ausência de uma tendência para correlações significantes quando as diferentes variáveis foram analisadas tornou muito improvável que a inclusão de um maior número de lesões pudesse alterar esses achados.

Este estudo tem como limitações o pequeno número de pacientes e lesões estudadas. Entretanto, trata-se de

Tabela 3 – Achados do ultra-som intracoronariano em cada subgrupo de tercil de variáveis geométricas angiográficas (n=31 lesões)*

	Porcentual de estenose			Comprimento da lesão			Índice de simetria			Ângulo de entrada			Ângulo de saída		
	Tercil inferior	Tercil médio	Tercil superior	Tercil inferior	Tercil médio	Tercil superior	Tercil inferior	Tercil médio	Tercil superior	Tercil inferior	Tercil médio	Tercil superior	Tercil inferior	Tercil médio	Tercil superior
Placa mole, n	6	8	7	7	5	7	6	6	7	6	8	5	5	7	7
Placa calcificada, n	2	2	2	2	0	1	2	0	2	1	1	2	2	2	0
Área porcentual de placa, %±DP	84±10	86±8	91±7	84±10	88±10	89±9	87±11	87±11	88±7	87±10	89±10	86±10	86±10	87±10	89±9
Remodelamento positivo, n	3	2	3	1	2	5	4	0	4	4	1	3	4	2	2

*DP = desvio padrão. * p > 0,05 para todas as comparações entre características geométricas angiográficas e variáveis ultra-sonográficas.*

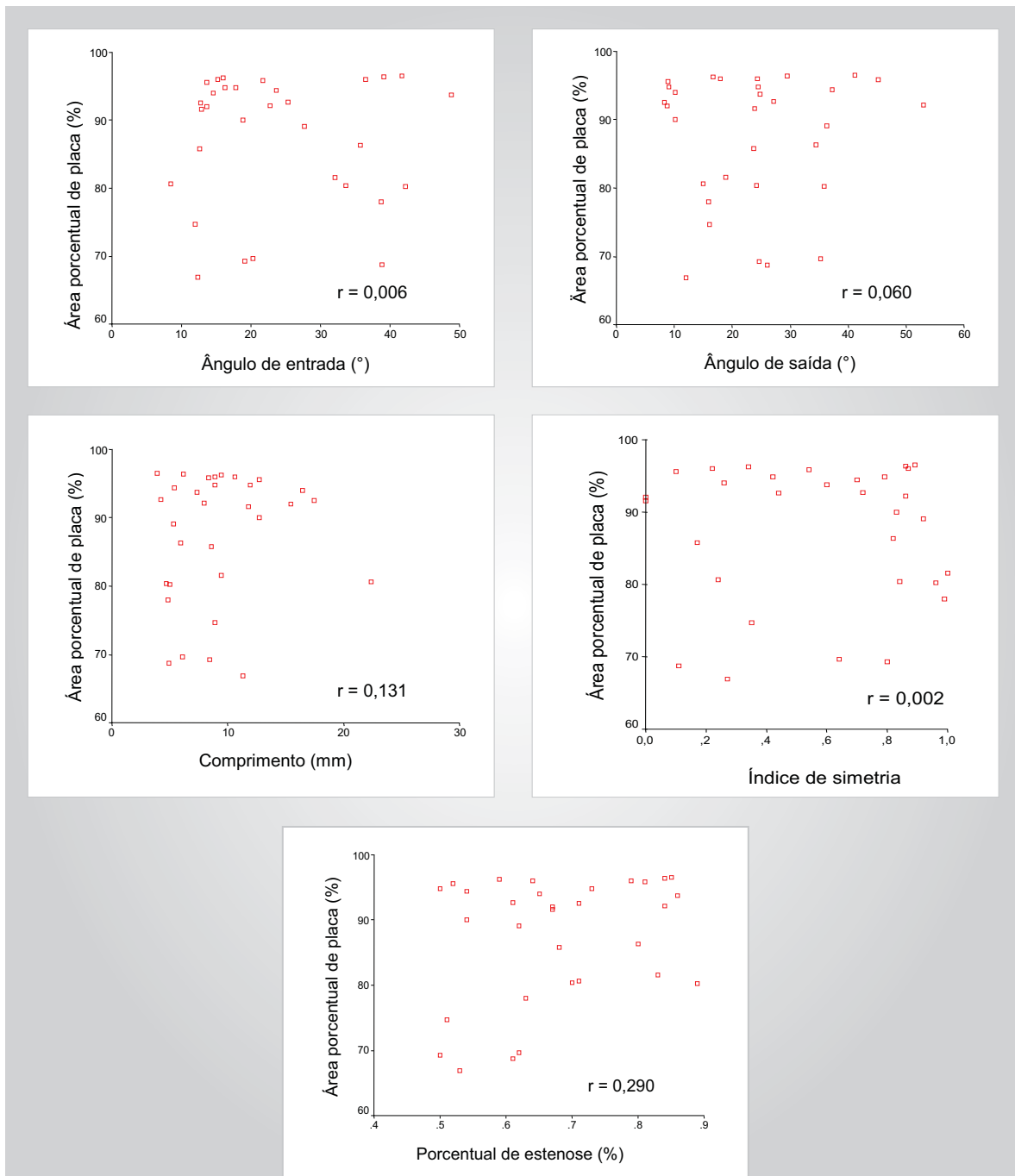


Fig. 2 – Distribuição das variáveis geométricas angiográficas (ângulo de entrada, ângulo de saída, comprimento da lesão, índice de simetria e percentual de estenose) e área porcentual de placa ao ultra-som intracoronário ($p > 0,05$ para todas as correlações).

pacientes e lesões com características bem definidas (lesões *de novo* em vasos nativos em pacientes com síndromes coronarianas estáveis, sem antecedente de infarto relacionado à artéria estudada) e estudados criteriosamente por dois métodos (angiografia coronariana e ultra-som intracoronariano). A extrapolação de nossos achados para outros grupos de pacientes e lesões deve ser realizada de forma cuidadosa.

Concluimos que características geométricas de lesões

coronarianas que favorecem a oclusão aguda e o infarto do miocárdio não se correlacionam com marcadores ultra-sonográficos de vulnerabilidade da placa. Se os preditores angiográficos de futuros eventos coronarianos, sendo independentes de marcadores ultra-sonográficos de vulnerabilidade, estão associados com outros parâmetros locais, tais como padrão de fluxo e estresse de cisalhamento, isso permanece desconhecido e merece estudos adicionais.

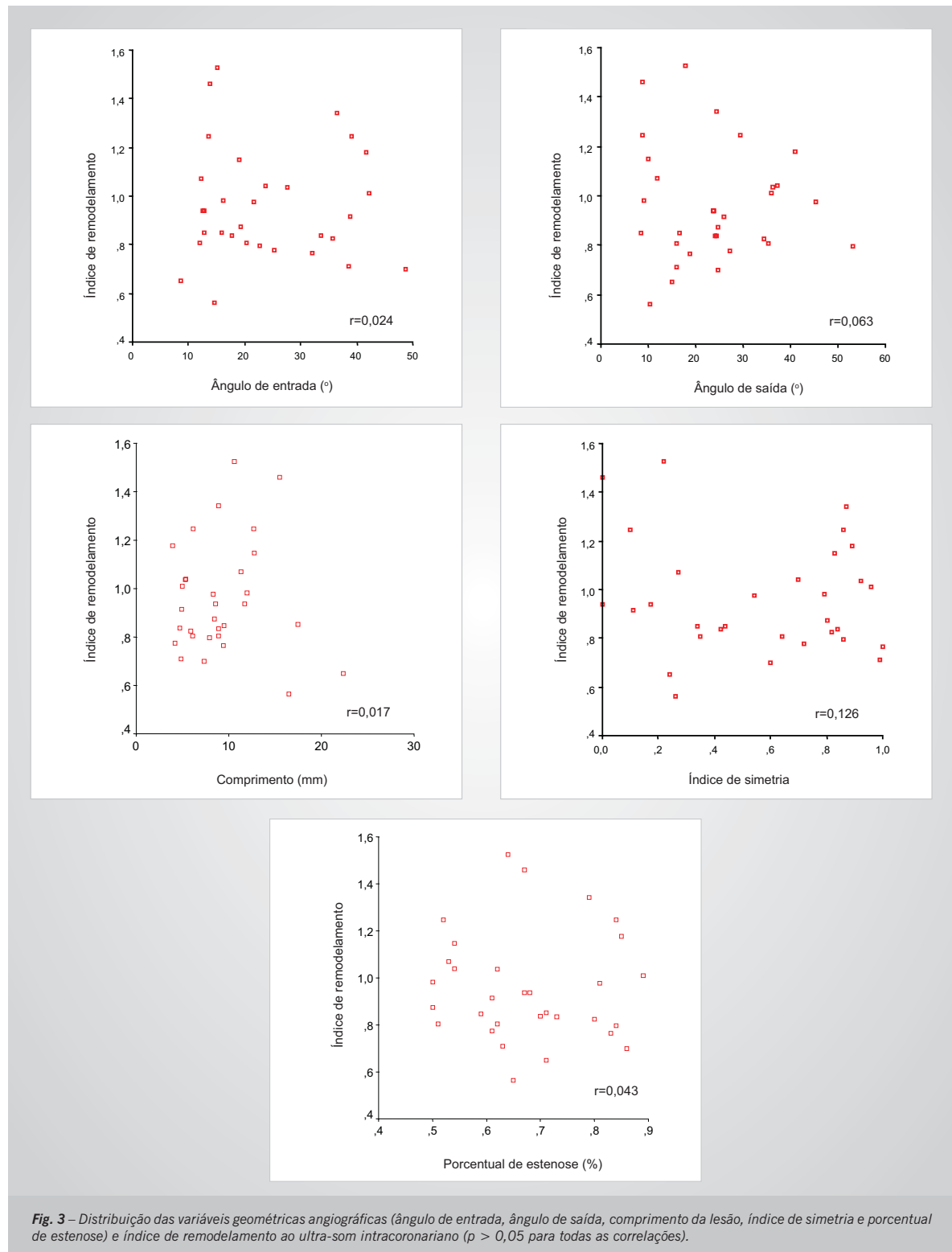


Fig. 3 – Distribuição das variáveis geométricas angiográficas (ângulo de entrada, ângulo de saída, comprimento da lesão, índice de simetria e porcentual de estenose) e índice de remodelamento ao ultra-som intracoronariano ($p > 0,05$ para todas as correlações).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation*. 1985; 71: 699-708.
2. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Brit Heart J*. 1985; 53: 363-73.
3. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, et al. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol*. 2001; 10: 189-96.
4. Filardo SD, Schwarzacher SP, Lo ST, et al. Acute myocardial infarction and vascular remodeling. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 760-2.
5. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes. *Circulation*. 2000; 101: 598-603.
6. Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, et al. Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 107: 2889-93.
7. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003; 108: 1664-72.
8. Ledru F, Thérout P, Lespérance J, et al. Geometric features of coronary artery lesions favoring acute occlusion and myocardial infarction: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1353-61.
9. Taeymans Y, Thérout P, Lespérance J, Waters D. Quantitative angiographic morphology of the coronary artery lesions at risk of thrombotic occlusion. *Circulation*. 1992; 85: 78-85.
10. Gronenschild E, Janssen J, Tijdens F. CASS II: A second generation system for off-line and on-line quantitative coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994; 33: 61-75.
11. Haase J, Escaned J, Swijndregt EM, et al. Experimental validation of geometric and densitometric coronary measurements on the new generation cardiovascular angiography analysis system (CAAS II). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993; 30: 104-14.
12. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1478-92.
13. Hodgson JM, Reddy KG, Suneja R, et al. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 35-44.
14. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince G, et al. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 297-306.
15. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation*. 1999; 99: 1965-71.
16. 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.
17. Loree HM, Kamm RD, Atkinson CM, et al. Turbulent pressure fluctuations on surface of model vascular stenoses. *Am J Physiol*. 1991; 261: H644-H650.
18. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, et al. Shear stress in atherosclerosis, and vascular remodeling. *Semin Interv Cardiol*. 1998; 3: 39-44.