

Estudo iWONDER (*Imaging WhOle vessel coroNary tree with intravascular ultrasound and iMap® in patiEnts with acute myocaRdial infarction*): Racional e Desenho do Estudo

Cristiano Freitas de Souza¹, Claudia Maria Rodrigues Alves², Antonio Carlos Carvalho³, Alexandre Vidal Bonfim⁴, Erlon Oliveira de Abreu Silva⁵, Edilberto C. P. Junior⁶, Felipe Falcão⁷, Eduardo Lanaro⁸, Adriano H. P. Barbosa⁹, José Augusto M. Souza¹⁰, José Marconi A. Sousa¹¹, Rodrigo Almeida Souza¹², Juan Rigla¹³, Adriano Caixeta¹⁴

RESUMO

Introdução: O ultrassom intracoronário (USIC) é um método capaz de fornecer medida sensível e reprodutível das dimensões da artéria coronária, da placa aterosclerótica e do lúmen arterial. Avanços em sua tecnologia permitem agora a caracterização da composição e da morfologia das placas ateroscleróticas. Embora estudos prévios tenham reportado dados utilizando USIC com análise de radiofrequência, o uso de uma nova modalidade (iMap®, Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos) de caracterização da placa aterosclerótica é muito pouco conhecida. Nosso objetivo será analisar as características morfológicas, teciduais e fenotípicas das placas ateroscleróticas consideradas angiograficamente “culpadas” e “não-culpadas” em pacientes submetidos a angiografia coronária decorrente de infarto agudo do miocárdio (IAM). **Métodos:** Estudo prospectivo, transversal, em único centro (Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil). Serão

ABSTRACT

iWONDER (Imaging WhOle vessel coroNary tree with intravascular ultrasound and iMap® in patiEnts with acute myocaRdial infarction) Study: Rationale and Study Design

Background: Intravascular ultrasound (IVUS) provides a sensitive and reproducible measurement of coronary artery dimensions, atherosclerotic plaque, and arterial lumen. Advances in IVUS technology now allow the characterization of the composition and morphology of atherosclerotic plaques. Although previous studies have reported data using IVUS radiofrequency analysis, the use of a new modality (iMap®, Boston Scientific, Santa Clara, USA) of atherosclerotic plaque characterization is very little known. Our objective is to analyze the morphological, phenotypic and tissue characteristics of “culprit” and “non-culprit” atherosclerotic plaques determined by angiography in patients undergoing coronary angiography due to acute

¹ Médico pós-graduando do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

² Médica responsável pelo Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

³ Professor titular de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Médico pós-graduando do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Médico pós-graduando do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Médico residente do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Médico residente do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Médico residente do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Médico do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

¹⁰ Médico do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

¹¹ Médico do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

¹² Médico pós-graduando do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

¹³ Gerente médico do Setor de Imagem em Cardiologia Intervencionista da Boston Scientific. Barcelona, Espanha.

¹⁴ Professor adjunto de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Médico cardiologista intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Cristiano Freitas de Souza. Alameda dos Arapanés, 1.142/302 – Moema – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04524-001
E-mail: crissouza80@hotmail.com

Recebido em: 9/3/2012 • Aceito em: 21/5/2012

selecionados 50 pacientes para análise ultrassonográfica, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: idade < 75 anos, IAM sem supradesnivelamento do segmento ST ou IAM com supradesnivelamento do segmento ST recente, com ou sem uso de fibrinolítico prévio. **Conclusões:** O presente estudo objetivará a caracterização morfológica, tecidual e fenotípica da placa aterosclerótica utilizando uma nova modalidade de imagem ainda pouco estudada em pacientes com IAM.

DESCRITORES: Doença da artéria coronária. Síndrome coronária aguda. Ultrassonografia.

Angiografia da artéria coronária é uma imagem bidimensional da silhueta do lúmen arterial a partir de uma estrutura vascular complexa, tridimensional. Esse exame apresenta inúmeras limitações já bem documentadas^{1,2}, incluindo o encurtamento do vaso, a sobreposição de imagens, a variabilidade intra e interobservador durante a análise da gravidade de lesões, além de oferecer grandes limitações no diagnóstico da composição da placa aterosclerótica. Por outro lado, o ultrassom intracoronário (USIC) fornece uma medida sensível e reproduzível das dimensões do vaso, da placa aterosclerótica, assim como do lúmen arterial. A utilidade do USIC em escala de cinza como ferramenta de prognóstico e como guia nas intervenções coronárias percutâneas (ICPs) já está bem estabelecida.^{3,4} Mais recentemente, o USIC também tem gerado novos conhecimentos para a segurança e a eficácia dos stents farmacológicos. Avanços na tecnologia de USIC permitem agora a caracterização da composição e morfologia de placas ateroscleróticas. Especificamente, a análise da frequência de ondas do USIC, além da interpretação do comprimento de ondas utilizado no USIC em escala de cinza, possibilita a análise *in vivo* da composição da placa aterosclerótica com altos níveis de sensibilidade e especificidade.⁵ Embora estudos prévios tenham reportado dados utilizando o USIC com análise de radiofrequência⁶, o uso de uma nova modalidade (iMap®, Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos) de caracterização da placa aterosclerótica é muito pouco conhecida. Além disso, a análise e a comparação de lesões denominadas “culpadas” e “não-culpadas” com o uso do iMap® no mesmo paciente é também pouco estudada.⁷⁻⁹

O presente estudo objetiva analisar as características morfológicas, teciduais e fenotípicas das placas ateroscleróticas consideradas angiograficamente “culpadas” e “não-culpadas” em pacientes submetidos a angiografia coronária em decorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) com ou sem supradesnivelamento do segmento ST.

myocardial infarction (AMI). **Methods:** Prospective, cross-sectional, single center study (Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP, São Paulo, SP, Brazil). Fifty patients will be selected for ultrasound analysis according to the following inclusion criteria: age < 75 years, non-ST-segment elevation AMI or recent ST-segment elevation AMI, with or without previous fibrinolytic agents. **Conclusions:** The present study is aimed at obtaining morphological, phenotypic and tissue characteristics of the atherosclerotic plate using an imaging modality not extensively evaluated in patients with AMI.

DESCRIPTORS: Coronary artery disease. Acute coronary syndrome. Ultrasonography.

MÉTODOS

Desenho do estudo e seleção dos pacientes

O estudo será realizado de forma prospectiva, transversal, em único centro (Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil). Serão selecionados consecutivamente 50 pacientes para análise ultrassonográfica de acordo com os seguintes critérios de inclusão: idade < 75 anos, IAM sem supradesnivelamento do segmento ST e IAM com supradesnivelamento do segmento ST recente, com ou sem uso de fibrinolítico prévio. Tal seleção será baseada na anatomia coronária e na presença de pelo menos uma lesão caracterizada pela angiografia como “placa aguda” ou “culpada” pelos sintomas em uma artéria epicárdica maior, além da presença de pelo menos uma lesão “não-culpada” (≥ 30% pela estimativa visual) nas outras duas artérias epicárdicas maiores não relacionadas ao evento. Os critérios de exclusão serão: presença de instabilidade hemodinâmica, disfunção ventricular pós-IAM (Killip III/IV), lesão em tronco de coronária esquerda, achados angiográficos de anatomia coronária com tortuosidade significativa, expressiva calcificação proximal, obstrução coronária muito crítica impedindo a passagem do cateter de USIC, oclusão total de qualquer uma das três artérias coronárias epicárdicas, e pacientes previamente submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Os procedimentos serão realizados de acordo com as definições das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da American Heart Association (AHA).^{10,11} Todos os pacientes ou representantes legais terão que ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da UNIFESP (protocolo 0889/11) e está registrado no ClinicalTrial.org (protocolo NCT01437553). O cronograma prevê a inclusão dos pacientes até o primeiro semestre de 2012.

Procedimento diagnóstico ou terapêutico

Inicialmente, será realizada angiografia após injeção intracoronária de 200-300 µg de nitroglicerina. Consi-

derado como caso adequado, será realizado USIC das três artérias coronárias epicárdicas (artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita) utilizando um cateter de USIC de 40 MHz (Atlantis SR Pro, Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos), com análise pela escala de cinza e caracterização tecidual morfológica utilizando o *software* iMap®. Serão realizados recuos automáticos do cateter de ultrassom, na velocidade de 0,5 mm/s, iniciando em um ponto > 10 mm distal à lesão "culpada", em direção ao óstio da artéria em análise. Nas artérias "não-culpadas", a mesma rotina será realizada, para análise das placas não relacionadas ao evento. Por fim, de acordo com os achados angiográficos e ultrassonográficos e com base nos quadros clínico e eletrocardiográfico, será decidida pelos operadores, em conjunto com o cardiologista responsável pelo paciente, a opção terapêutica a ser adotada (tratamento clínico, revascularização percutânea ou revascularização cirúrgica).

Será definida como lesão "culpada" a obstrução coronária cuja angiografia apresente características de instabilidade, como ulceração, bordos irregulares e excentricidade, presença de trombo luminal, densidade enevoadada (*haze*) da placa aterosclerótica ou significativa obstrução do diâmetro em artéria compatível e relacionada com a área isquêmica ao eletrocardiograma ou ao ecocardiograma.

Análise pelo USIC em escala de cinza e pelo iMap®

As imagens ultrassonográficas obtidas serão gravadas para posterior análise e interpretação *off-line* por meio do *software* QIvus® (versão 2.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Holanda) no laboratório de pesquisa de análise de imagens invasivas do Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, SP, Brasil). Serão identificadas as lesões ateroscleróticas "culpadas" e "não-culpadas". A definição de lesão será baseada no achado de 3 *frames* consecutivos ao USIC com carga de placa (*plaque burden*) $\geq 40\%$. Será considerada lesão única se o intervalo entre duas ou mais lesões (carga de placa $\geq 40\%$) for < 10 mm. As referências proximal e distal serão definidas a partir do achado de segmento coronário com carga de placa < 40% nos 5 mm proximais e distais à lesão. As lesões "culpadas" e "não-culpadas" serão aquelas assim identificadas à angiografia. Para que tais lesões sejam identificadas ao USIC, serão adotados pontos de referência (*landmarks*) reproduzíveis tanto na angiografia como no USIC (por exemplo, óstio de vaso, ramo lateral, cálcio, pericárdio, etc.) e que auxiliem a reprodução da análise. As seguintes quantificações serão realizadas pelo USIC em escala de cinza: área da membrana elástica externa, área do lúmen arterial, diâmetro do vaso, diâmetro da luz do vaso, carga de placa, comprimento da lesão e área luminal mínima e volumes totais do vaso, do lúmen e do ateroma. O índice de remodelamento será calculado pela área da

membrana elástica externa da lesão dividida pela área da membrana elástica externa da referência principal. Remodelamento positivo será definido como índice de remodelamento > 1,05; remodelamento negativo, como índice de remodelamento < 0,95; e remodelamento intermediário, como índice de remodelamento entre 0,95 e 1,05.¹² A carga de placa será definida como a área de placa normalizada para a área do vaso. A seguir será realizada a quantificação porcentual da área total da placa e da área transversal das seguintes características histológicas pelo iMap® (Figura 1): 1) tecido fibroso (verde claro), 2) tecido fibrogorduroso (amarelo), 3) núcleo necrótico (vermelho), e 4) cálcio denso (azul). Após a quantificação da composição da placa, as lesões serão fenotipicamente classificadas em: 1) espessamento intimal patológico, 2) fibrótica, 3) fibrolipídica, 4) fibroateroma de capa espessa, e 5) fibroateroma de capa fina (placa vulnerável pelo iMap®).^{13,14} Essa classificação fenotípica será realizada de maneira hierarquizada. Em lesões com múltiplos padrões fenotípicos, aquele de maior gravidade será o selecionado, de acordo com a seguinte relação hierárquica: fibroateroma de capa fina, fibroateroma de capa espessa, placa fibrótica, placa fibrocalcificada e espessamento intimal patológico.

TECNOLOGIA DO USIC PARA AVALIAR A COMPOSIÇÃO DE PLACA

A principal causa do IAM é a ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica com a formação de trombo superposto.¹⁵ Histopatologicamente, o tipo de placa mais propensa à ruptura é o fibroateroma de capa fina¹³, caracterizado por uma capa fibrosa fina e ricamente infiltrada por macrófagos cobrindo um núcleo necrótico grande com neovascularização. Esse fibroateroma no estado pré-ruptura é denominado de

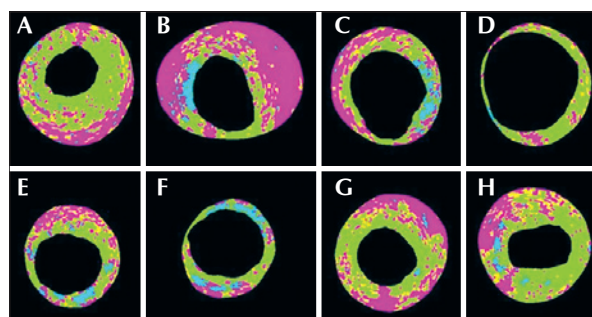


Figura 1 - Exemplos de vários tipos de composição de placa aterosclerótica. Em A, predomínio de tecido fibroso e necrótico (fibroateroma de capa fibrosa espessa, em que o conteúdo de núcleo necrótico ocupa 27% da área total da placa). Em B, predomínio de tecido necrótico com significativa área de calcificação entre 8 e 10 horas. Entre 11 e 7 horas a placa é em grande parte ocupada por tecido necrótico em contato com a luz do vaso (fibroateroma de capa fibrosa fina). Em C, tecido fibronecrótico com calcificação presente em 3 horas. Em D, tecido predominantemente fibrótico. Em E, tecido fibronecrótico com pontos de calcificação. Em F, tecido fibrótico com calcificação expressiva entre 0 e 6 horas. Em G e H, predomínio de tecido fibronecrótico (fibroateromas).

placa vulnerável. Alternativamente, uma definição clínica de placa vulnerável seria uma lesão aterosclerótica que coloca o paciente em maior risco para futuros eventos cardiovasculares adversos. A identificação da placa vulnerável antes de sua apresentação clínica é um grande desafio, mas oferece o potencial benefício de guiar a terapia preventiva a um grande número de pacientes que desenvolvem síndrome coronária aguda. Importante notar que a maioria das placas vulneráveis que desencadeiam eventos futuros apresenta gravidade de obstrução < 50%, tanto à angiografia quanto à histopatologia.¹⁶

O USIC em escala de cinza, derivado da análise da amplitude do sinal de ultrassom intravascular, é comumente usado para análise quantitativa do ateroma, como comprimento da lesão, diâmetro do vaso, carga da placa, gravidade da estenose e dimensões do lúmen, assim como é uma ferramenta útil como guia nas ICPs com implante de stent. Características morfológicas das lesões "culpadas" pelo USIC com escala de cinza são variáveis, podendo incluir núcleo ecoluscente, excentricidade, remodelamento positivo, ulceração, trombose e calcificação.¹⁷ Recentemente, a presença de placa atenuada pela imagem em escala de cinza tem sido correlacionada com microcalcificação, trombo ou cristais de colesterol.^{18,19} Essa situação tem sido mais predominantemente observada em pacientes com síndrome coronária aguda que em pacientes com angina estável²⁰ e em situações que desencadeiam fenômeno de *no-reflow* (ausência ou acentuada redução do fluxo coronário após angioplastia, na ausência de lesãoestenótica residual) ou elevação de creatina quinase fração MB após ICP.^{21,22} Entretanto, o USIC com escala de cinza é incapaz de identificar as características histomorfológicas associadas a ruptura de placa e vulnerabilidade, incluindo fibroateroma de capa fina.

Variações da técnica tradicional de USIC com escala de cinza permitiram caracterização mais detalhada do tecido das placas ateroscleróticas. Entre as opções disponíveis, as mais difundidas são a histologia virtual (VH[®] IVUS, Volcano Therapeutics, Inc., Rancho Cordova, Estados Unidos) e, mais recentemente, a caracterização de placa aterosclerótica utilizando o *software* iMap[®]. A tecnologia utilizando VH[®] IVUS tem sido estudada em pacientes apresentando síndrome coronária aguda^{6,7} assim como em análises avaliando regressão e progressão de placa aterosclerótica associada a terapêuticas diversas, tais como as estatinas.^{23,24}

O *Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree* (PROSPECT)⁶ é o maior estudo prospectivo avaliando a história natural da doença arterial coronária até o momento. Esse estudo, envolvendo 697 pacientes submetidos a VH[®] IVUS, foi desenhado para correlacionar as características histológicas das lesões, fatores de risco dos pacientes e outras medidas (clínicas e laboratoriais) com eventos cardíacos subsequentes. Após seguimento

médio de 3,4 anos, as lesões consideradas "culpadas" (aqueles inicialmente tratadas após a síndrome coronária aguda inicial) e as lesões "não-culpadas" (lesões angiograficamente consideradas leves a moderadas, não sendo inicialmente tratadas) foram responsáveis por taxas similares do desfecho primário composto de morte cardíaca, IAM, angina instável ou em crescendo (12,9% vs. 11,6%, respectivamente). Os principais preditores encontrados relacionando lesão "não-culpada" com o desfecho primário foram diabetes em uso de insulina, carga de placa $\geq 70\%$, presença de placa morfológicamente classificada como fibroateroma de capa fina e área luminal mínima $\leq 4 \text{ mm}^2$. Dessa maneira, os autores foram capazes de concluir que a identificação prospectiva e a caracterização das lesões "não-culpadas" nas artérias coronárias com a histologia virtual são preditores de eventos cardiovasculares adversos em três anos.

No estudo *VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis* (VIVA)²⁵, utilizando a tecnologia VH[®] IVUS, 170 pacientes com angina estável ou síndrome coronária aguda referidos para ICP foram prospectivamente incluídos e submetidos a USIC dos três vasos coronários epicárdicos pré-intervenção. No total, foram analisados 30.372 mm de USIC com histologia virtual. Dezoito eventos cardiovasculares maiores (morte, IAM ou revascularização não-planejada) ocorreram em 16 pacientes após seguimento médio de 625 dias; 1.096 lesões foram identificadas, das quais 19 resultaram em eventos (13 lesões "não-culpadas" e 6 lesões "culpadas"). Os fatores de risco relacionados às lesões "não-culpadas" que resultaram em eventos cardiovasculares maiores foram, assim como no PROSPECT, presença de fibroateroma de capa fina, carga de placa $\geq 70\%$ e área luminal mínima $\leq 4 \text{ mm}^2$.

O estudo minucioso da composição tecidual e fenotípica de placas ateroscleróticas em pacientes com síndrome coronária aguda utilizando o mapeamento com o iMap[®] ainda é escasso. A análise *off-line* com o iMap[®] permite que a interferência do cálcio ou mesmo o artefato do fio-guia erroneamente classificado como cálcio (pseudocalcificação) sejam atenuados ou mesmo cancelados (Figura 2). Assim, o mapeamento pelo iMap[®] apresenta potenciais vantagens em relação a outras tecnologias disponíveis na caracterização da placa aterosclerótica e melhor compreensão da fisiopatologia do IAM.

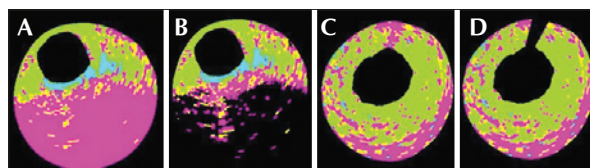


Figura 2 - Exemplos de dois tipos de pseudocalcificação determinada pela presença de cálcio (A e B) e fio-guia (C e D). Em A, presença de arco de cálcio entre 3 e 7 horas impede a passagem das ondas de ultrassom; assim, a interpretação tecidual é erroneamente classificada como tecido necrótico. Em C, o artefato do fio-guia pode ser notado em 12 horas. Em B e D, o *software* de análise *off-line* possibilita que os artefatos de cálcio e fio-guia sejam minimizados.

CONCLUSÕES

O presente estudo objetivará a caracterização morfológica, tecidual e fenotípica da placa aterosclerótica utilizando uma nova modalidade de imagem ainda pouco estudada em pacientes com IAM.

CONFLITO DE INTERESSES

A Boston Scientific (Santa Clara, Estados Unidos) doou os cateteres deUSIC para a realização do estudo. Juan Rigla é médico contratado e remunerado pela Boston Scientific. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Hong MK, Mintz GS, Popma JJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, et al. Limitations of angiography for analyzing coronary atherosclerosis progression or regression. *Ann Intern Med.* 1994;121(5):348-54.
2. Katritsis D, Webb-Peploe M. Limitations of coronary angiography: an underestimated problem? *Clin Cardiol.* 1991;14(1):20-4.
3. Mudra H, Macaya C, Zahn R. Interim analysis of the OPTimization with IVUS to reduce stent restenosis (OPTICUS) trial. *Circulation.* 1998;98:363A.
4. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104(17):2007-11.
5. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(10):933-9.
6. 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.
7. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ma EH, Ko JS, Lee MG, et al. Impact of baseline plaque components on plaque progression in nonintervened coronary segments in patients with angina pectoris on rosuvastatin 10 mg/day. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1241-7.
8. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Tanaka N, Kimura M, Ehara M, et al. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(7):689-96.
9. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, Kageyama M, Kikuchi A, Tokura M, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque: comparison with atorvastatin. *Circ J.* 2009;73(8):1466-72.
10. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(19):1920-59.
11. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007). *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89(4 Supl 1):e92-e131.
12. 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.
13. 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(5):1262-75.
14. Garcia-Garcia HM, Mintz GS, Lerman A, Vince DG, Margolis MP, van Es GA, et al. Tissue characterization using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention.* 2009; 5(2):177-89.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92(3):657-71.
16. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108(14):1664-72.
17. DeMaria AN, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(8 Suppl):C32-9.
18. Hara H, Tsunoda T, Moroi M, Kubota T, Kunimasa T, Shiba M, et al. Ultrasound attenuation behind coronary atheroma without calcification: mechanism revealed by autopsy. *Acute Card Care.* 2006;8(2):110-2.
19. Ito S, Saio M, Suzuki T. Advanced atherosclerotic plaque as a potential cause of no-reflow in elective percutaneous coronary intervention: intravascular ultrasound and histological findings. *J Invasive Cardiol.* 2004;16(11):669-72.
20. Hara H, Tsunoda T, Yamamoto H. The ultrasound attenuation behind coronary atheroma predicts embolic complications during percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):58A-9A.
21. Okura H, Taguchi H, Kubo T, Toda I, Yoshida K, Yoshiyama M, et al. Atherosclerotic plaque with ultrasonic attenuation affects coronary reflow and infarct size in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study. *Circ J.* 2007;71(5):648-53.
22. Lee SY, Mintz GS, Kim SY, Hong YJ, Kim SW, Okabe T, et al. Attenuated plaque detected by intravascular ultrasound: clinical, angiographic, and morphologic features and post-percutaneous coronary intervention complications in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(1):65-72.
23. Caixeta AM, Weisz G, Maehara A, Mintz GS, Cristea E, Mehran R, et al. Impact of hypercholesterolemia on atherosclerotic plaque composition: a virtual histology intravascular ultrasound analysis from PROSPECT. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2011 [cited 2012 May 05];57(14):E1678. Available from: <http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/57/14_Suppl_S/E1678.pdf>.
24. Caixeta AM, Weisz G, Maehara A, Mintz GS, Cristea E, Mehran R, et al. Association between vulnerable plaque and serum LDL-cholesterol level as assessed with virtual histology intravascular ultrasound: analysis from PROSPECT. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2011 [cited 2012 May 05];57(14):E1862. Available from: <http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/57/14_Suppl_S/E1862.pdf>.
25. 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.