

Placas cicatrizadas nas lesões culpadas em pacientes com síndromes coronarianas agudas



Francesco Fracassi, MD,^a Filippo Crea, MD,^b Tomoyo Sugiyama, MD, PHD,^a Erika Yamamoto, MD, PHD,^a Shiro Uemura, MD, PHD,^c Rocco Vergallo, MD, PHD,^b Italo Porto, MD, PHD,^b Hang Lee, PHD,^d James Fujimoto, PHD,^e Valentin Fuster, MD, PHD,^f Ik-Kyung Jang, MD, PHD^{a,g}

RESUMO

CONTEXTO Em indivíduos que sofreram morte súbita cardíaca, são encontradas com frequência placas cicatrizadas, caracterizadas morfológicamente por camadas. No entanto, dados *in vivo* são escassos.

OBJETIVOS O propósito deste estudo foi determinar a prevalência, as características morfológicas e a significância clínica das placas cicatrizadas nas lesões culpadas em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) utilizando a tomografia de coerência óptica (OCT).

MÉTODOS Foi recrutado um total de 376 pacientes com SCA [252 apresentavam infarto do miocárdio (IM) com supradesnivelamento do segmento ST e 124 sem supradesnivelamento do segmento ST] submetidos à OCT pré-intervenção para imagens da lesão culpada. Os pacientes foram estratificados de acordo com a presença do fenótipo de camadas, caracterizadas na OCT como tendo diferentes densidades ópticas. Foram comparados entre os dois grupos os dados clínicos e laboratoriais, as características da OCT e o desfecho após um ano.

RESULTADOS Entre os 376 pacientes, 108 (28,7%) placas cicatrizadas foram identificadas. Hiperlipidemia, diabetes e histórico de IM eram mais comuns em pacientes com placas cicatrizadas (respectivamente, 44,4% contra 33,2%; $p = 0,041$; 35,2% contra 23,5%; $p = 0,021$; e 15,7% contra 6,3%; $p = 0,009$). A proteína C-reativa de alta sensibilidade era significativamente mais elevada em pacientes com placas cicatrizadas [mediana 4,98 mg/L (intervalo interquartil: 1,00 a 11,32 mg/L) contra 3,00 mg/L (intervalo interquartil: 0,30 a 10,15 mg/L); $p = 0,029$]. A ruptura de placas (64,8% contra 53,0%; $p = 0,039$), o fibroateroma de capa fina (56,5% contra 42,5%; $p = 0,016$) e o acúmulo de macrófagos (81,1% contra 63,4%; $p = 0,001$) também eram comuns no grupo que apresentava camadas. A OCT revelou estenose de maior área em placas com o fenótipo de camadas ($79,2 \pm 9,5\%$ contra $74,3 \pm 14,3\%$; $p = 0,001$). A incidência de eventos cardiovasculares adversos graves foi similar entre os dois grupos, mas a taxa de reinternação por qualquer causa foi mais alta entre aqueles com placas cicatrizadas (32,7% contra 16,5%; $p = 0,013$).

CONCLUSÕES As placas cicatrizadas, marca de uma prévia instabilidade das placas, foram encontradas no local da lesão culpada em mais de um quarto de pacientes com SCA. Esses pacientes apresentavam com mais frequência hiperlipidemia, diabetes e histórico de IM. A OCT das placas cicatrizadas revelou traços de vulnerabilidade com evidência de inflamação local e sistêmica. A combinação da vulnerabilidade das placas, da inflamação local e da maior carga de placas, além da inflamação sistêmica, pode prevalecer sobre o mecanismo protetor de cicatrização da placa e predispor ao desenvolvimento de trombo oclusivo. (J Am Coll Cardiol 2019;73:2253-63) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Cardiologia, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^bDepartamento de Ciências Torácica e Cardiovascular, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli-IRCCS, Rome, Itália; ^cDepartamento de Cardiologia, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama, Japão; ^dCentro de Bioestatística, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^eThe Research Laboratory of Electronics, Departamento de Engenharia Elétrica e Ciência da Computação, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, EUA; ^fZena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EUA; e ^gDepartamento de Cardiologia, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Coreia do Sul. Dr. Fujimoto recebeu royalties de propriedade intelectual do MIT. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas. O médico Khaled M. Ziada foi editor associado convidado deste artigo.

Manuscrito recebido em 4 de setembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 12 de outubro de 2018, aceito em 24 de outubro de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****FCF** = fibroateroma de capa fina**IAMCST** = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST**IM** = infarto do miocárdio**MGH** = Massachusetts General Hospital**OCT** = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*)**SCA** = síndrome coronariana aguda**SCASST** = síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

As síndromes coronarianas agudas (SCAs) são causadas principalmente por mudanças bruscas na estrutura da placa aterosclerótica, que, em seguida, sofre ruptura ou erosão e leva à trombose oclusiva (1-3). Essa mudança brusca na arquitetura da placa pode também ocorrer de maneira silenciosa, especialmente nos casos de baixa carga de placas e baixo volume do trombo (4,5). O processo de reparo subsequente leva à estabilização do local da ruptura ou erosão, que resulta em uma placa cicatrizada, caracterizada por camadas distintas de trombo organizado e/ou colágeno (3,6). Durante o processo de reparo, o colágeno tipo III é gradualmente substituído pelo colágeno tipo I, indicado na tomografia de coerência

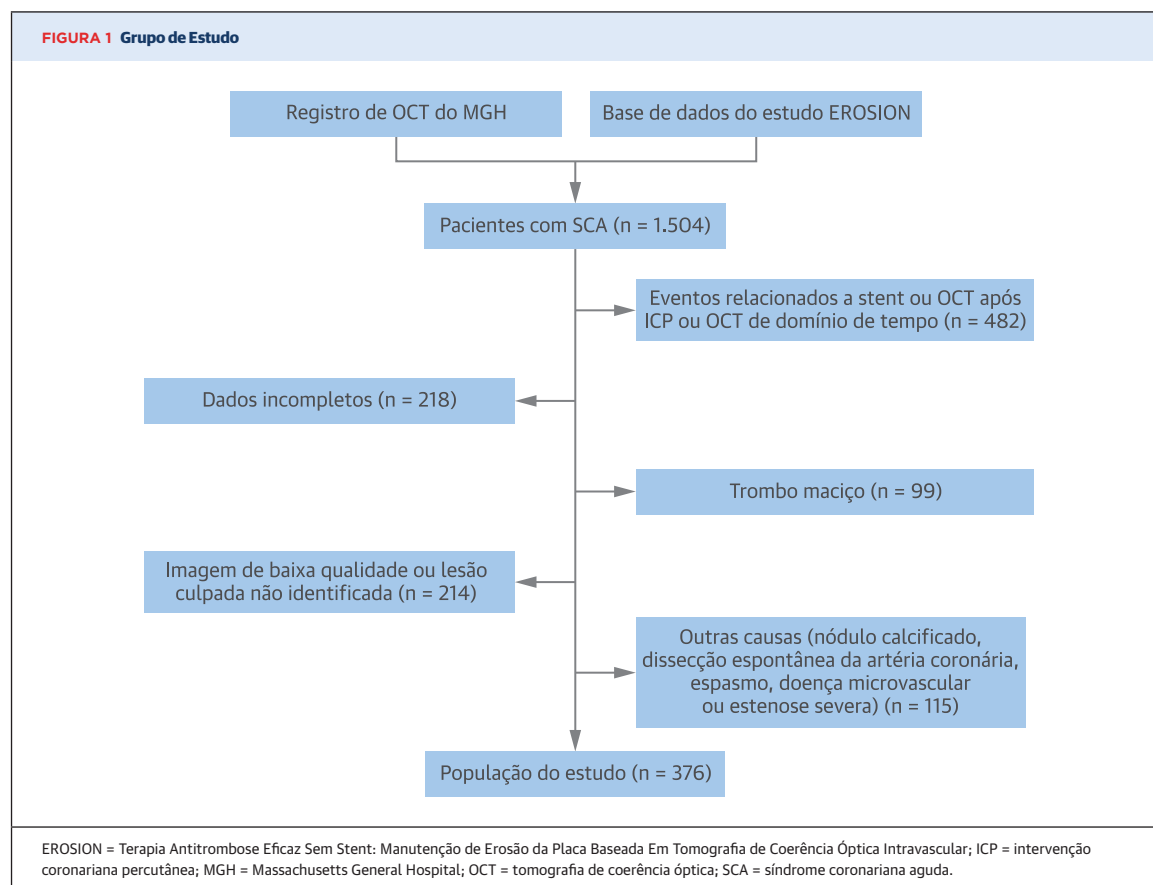
óptica (OCT) por uma faixa com alto sinal de retroespalhamento. Estudos de autópsia revelaram que placas cicatrizadas são comuns em indivíduos do sexo masculino que sofreram óbito por eventos coronarianos, com uma prevalência de 61% a 73% no total da árvore coronariana (7,8). No entanto, dados *in vivo* são escassos. A OCT é um método de imagem intravascular que permite visualizar em detalhes a estrutura da parede arterial coronariana. As placas cicatrizadas são identificadas por várias camadas com características ópticas distintas, indicando um processo de cicatrização posterior à ocorrência de eventos agudos (6,9,10). Acredita-se que episódios subclínicos de trombose podem contribuir para um volume de placas mais elevado e o desenvolvimento de estenose grave (8,11). Um recente estudo de OCT em série, investigando a progressão das placas em pacientes com angina estável, revelou que 29% das lesões não culpadas que haviam evoluído ao longo do tempo mostraram evidências de placas cicatrizadas (9). No entanto, a prevalência e as características de uma placa cicatrizada no local da lesão culpada em pacientes com SCA permanecem desconhecidas. Neste estudo, a prevalência, os aspectos morfológicos e a significância das placas cicatrizadas no local da lesão culpada são estudados em pacientes com SCA utilizando a OCT.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Entre agosto de 2010 e abril de 2016, pacientes com SCA submetidos à OCT de imagem da lesão culpada foram selecionados a partir do registro de OCT (NCT01110538) do Massachusetts General Hospital (MGH) e da base de dados (NCT02041650) do estudo EROSION (*Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography-Based Management In Plaque Erosion/ Terapia Antitrombose Eficaz Sem Stent: Manutenção de Erosão da Placa Baseada Em Tomografia de Coerência*

Óptica Intravascular). O registro de OCT do MGH é um registro internacional, multicêntrico, prospectivo e aberto que inclui casos com imagens de OCT coronarianas abrangendo 20 localidades e seis países. O estudo EROSION é unicêntrico, prospectivo e de braço único, incluindo pacientes com SCA submetidos à OCT (12). O diagnóstico de SCA, que abrangeu o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) e as síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST), foi feito de acordo com as normas vigentes da American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) (13,14). O IAMCST foi caracterizado como dor no peito contínua com duração >30 min, chegada ao hospital dentro de 12h a partir do início dos sintomas, supradesnivelamento do segmento ST 0,1 mV em mais de duas derivações contíguas ou novo bloqueio do ramo esquerdo no eletrocardiograma de 12 derivações e marcadores cardíacos elevados (creatina quinase = MB ou troponina I) (13). O infarto do miocárdio (IM) sem supradesnivelamento do segmento ST e a angina pectoris instável definiram o diagnóstico de SCASST. O primeiro foi caracterizado como sintomas isquêmicos na ausência de supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma com marcadores cardíacos elevados. A angina pectoris instável foi definida como aparecimento/evolução de sintomas de dor no peito durante esforço ou repouso dentro de duas semanas sem liberação de biomarcadores (14).

A placa culpada foi identificada primeiramente pelo cardiologista responsável que realizou a angiografia em cada localidade; informações sobre o local da placa culpada foi incluída no formulário de coleta de dados. Na maioria dos casos, a lesão culpada foi facilmente identificada utilizando eletrocardiograma e angiografia (oclusão abrupta total ou subtotal com ou sem defeito visível de preenchimento ou lesão complexa). Quando houve incerteza, foram utilizados a angiografia do ventrículo esquerdo para verificar anormalidades no movimento da parede na região e o ecocardiograma. A placa culpada foi reavaliada e confirmada por dois revisores (F.F., T.S.) que estavam cegados para o local da avaliação do investigador no laboratório de cardiologia para fisiologia integrativa e imagem do MGH. Dados demográficos e clínicos foram coletados prospectivamente de cada local participante e enviados para o laboratório de OCT central do MGH. Entre a população inicial de 1.504 pacientes, os dados demográficos, clínicos ou angiográficos não estavam disponíveis para 218 pacientes; casos com eventos relacionados a stent, com imagens apenas após a intervenção ou uso da OCT de domínio de tempo (n = 482) foram excluídos; em 214 casos, as imagens da OCT eram de baixa qualidade devido a artefatos presentes no sangue, a um rápido recuo



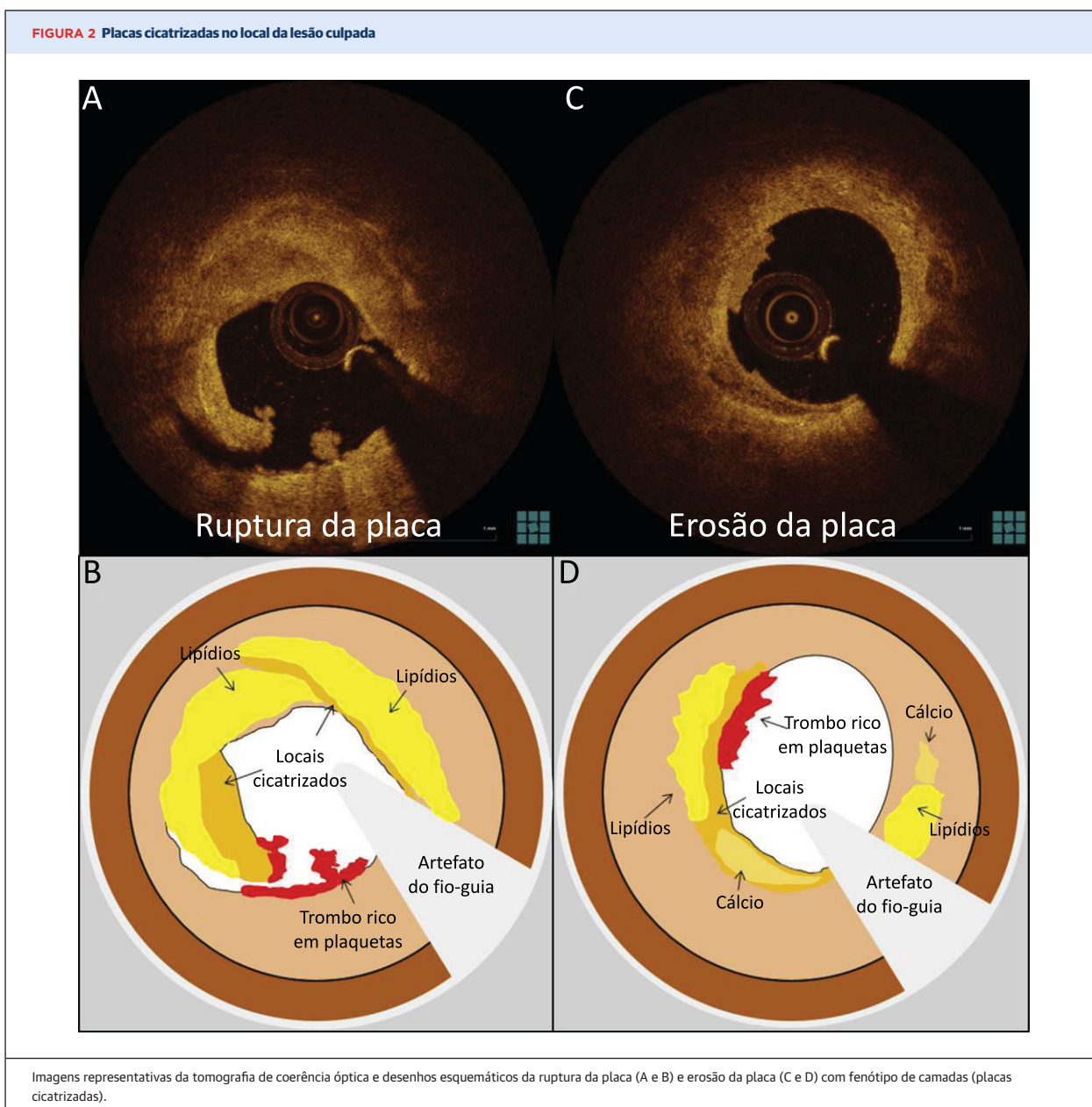
ou pela lesão culpada não ser identificável. Além disso, 99 casos foram excluídos devido a um grande trombo residual impedindo a visualização da placa subjacente. As demais causas de SCA além de ruptura da placa e erosão (nódulo calcificado, dissecção espontânea da artéria coronária, espasmo, doença microvascular ou estenose severa) (n = 115) não foram incluídos na análise final. Em especial, foram excluídos os eventos agudos relacionados a cálcio, pois os dados acerca das placas calcificadas no local da lesão culpada ainda são limitados. A população final do estudo consistiu em 376 pacientes (Figura 1). O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética de cada localidade participante e o consentimento informado escrito foi obtido de todos os pacientes antes do recrutamento.

ANÁLISE DA ANGIOGRAFIA CORONARIANA. Angiografias também foram enviadas por cada instituição participante para o laboratório central. Todas as análises foram realizadas por dois investigadores independentes cegados para os dados clínicos e os resultados da análise da OCT. As imagens das angiografias foram analisadas utilizando um programa de análise quantitativa de angiografia coronariana (CAAS 5.10.1, Pie

Medical Imaging BV, Maastricht, Holanda). A extensão da lesão, o diâmetro mínimo do lúmen e o diâmetro de referência foram medidos e a porcentagem de diâmetro da estenose calculada. Todas as lesões foram avaliadas de acordo com a classificação do AHA/ACC (15) e as lesões tipo B2 e C foram consideradas complexas.

COLETA DE IMAGENS DA OCT. As imagens da OCT foram obtidas utilizando um sistema de OCT de domínio da frequência (Sistema de imagens OCT intravasculares C7-XR, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, EUA), como relatado anteriormente (16). Em pacientes com grau ≤ 2 no escore TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction/Trombólise no Infarto do Miocárdio*) e alta carga de trombo, a trombectomia aspirativa foi permitida antes da coleta das imagens intravasculares, mas o balão de pré-dilatação não foi permitido. Todas as imagens da OCT foram submetidas para análise *off-line* no laboratório central do MGH, onde foram analisadas por dois investigadores independentes cegados para os dados clínicos e angiográficos, utilizando uma estação de trabalho *off-line* para revisão (Ilumien Optis, St. Jude Medical).

ANÁLISE DAS IMAGENS DA OCT. As imagens da OCT foram analisadas de acordo com os critérios estabele-



cidos previamente (2,17). As placas cicatrizadas foram definidas como placas com uma ou mais camadas de diferentes densidades ópticas e uma clara demarcação dos componentes subjacentes na OCT, como proposto em estudos *ex vivo* e de OCT anteriores (6,9) e um estudo recente de validação histológica (10). Os termos “placa com camadas” e “placa cicatrizada” são utilizados como sinônimos neste trabalho, já que o fenótipo de camadas corresponde à característica morfológica de uma placa cicatrizada. Especificamente, a expressão “placa com camadas” descreve a aparência morfológica, enquanto o termo “placa cicatrizada” envolve a biologia desse tipo

de placa. De acordo com o número de camadas identificáveis, as placas cicatrizadas também foram classificadas como únicas ou multicamadas. A ruptura das placas foi identificada pela presença de descontinuidade da capa fibrosa com formação da cavidade; a erosão das placas foi definida pela presença de trombo intracoronariano ligado à superfície do lúmen sem sinais perceptíveis de ruptura da capa fibrosa ou irregularidade da superfície do lúmen na lesão culpada na ausência de trombo (2). As placas foram classificadas da seguinte maneira: 1) fibrosa (homogênea, região de alto sinal de retroespalhamento); ou 2) lipídico (região de baixo sinal com

borda difusa) (16). Nas placas lipídicas, a espessura da capa fibrosa foi medida três vezes na parte mais fina e o valor médio foi calculado. O arco lipídico foi medido a intervalos de 1 mm e o comprimento lipídico na dimensão longitudinal. O índice lipídico foi definido como o produto da média do arco lipídico multiplicado pelo comprimento lipídico. O fibroateroma de capa fina (FCF) foi definido como uma placa com a parte mais fina da capa fibrosa medindo <65 µm e um arco lipídico maior que 90° (18). O acúmulo de macrófagos foi definido como a presença de regiões granulares focais de alto sinal na capa fibrosa. O trombo foi definido como uma massa irregular flutuando ou se projetando no lúmen com uma dimensão de pelo menos 250 µm. Os microvasos foram definidos como uma estrutura tubular ou vesicular de fraco sinal delimitada em múltiplos quadros contíguos. A calcificação foi determinada como uma área de baixo sinal de retroespalhamento e uma borda bem definida dentro de uma placa. A área de referência do lúmen foi definida como a média da maior área do lúmen nas regiões proximais e distais da estenose; a área mínima foi definida como a menor área do lúmen dentro da extensão da lesão. A porcentagem da área da estenose foi calculada como a queda percentual da área do lúmen na parte mais estreita da estrutura de acordo com a seguinte fórmula: [(média da área de referência do lúmen – área mínima do lúmen)/média da área de referência do lúmen] x 100. A variabilidade inter e intraobservador foi medida a partir da avaliação de amostras aleatórias de 90 pacientes por dois observadores independentes e pelo mesmo observador em dois momentos diferentes com um intervalo de duas semanas. O coeficiente de Kappa interobservador foi 0,88 para o fenótipo de camadas e 0,90 para o diagnóstico de ruptura ou erosão. O coeficiente de Kappa intraobservador foi 0,92 para o fenótipo de camadas e 0,95 para o diagnóstico de ruptura ou erosão. Qualquer discordância foi resolvida por consenso com um terceiro avaliador.

SEGUIMENTO CLÍNICO. Os pacientes foram seguidos após um ano da alta. A morte cardíaca, o infarto agudo do miocárdio (IAM), a revascularização guiada por isquemia e a reinternação foram registrados e comparados entre os dois grupos de estudo. O IAM foi definido como IAMCST e IM sem supradesnivelamento do segmento ST pelas normas da AHA/ACC (13,14). A revascularização guiada por isquemia foi determinada como revascularização coronariana percutânea repetida ou cirurgia *bypass* para IAM, angina instável, angina estável ou isquemia silenciosa documentada. A reinternação incluiu todas as causas de reinternação hospitalar.

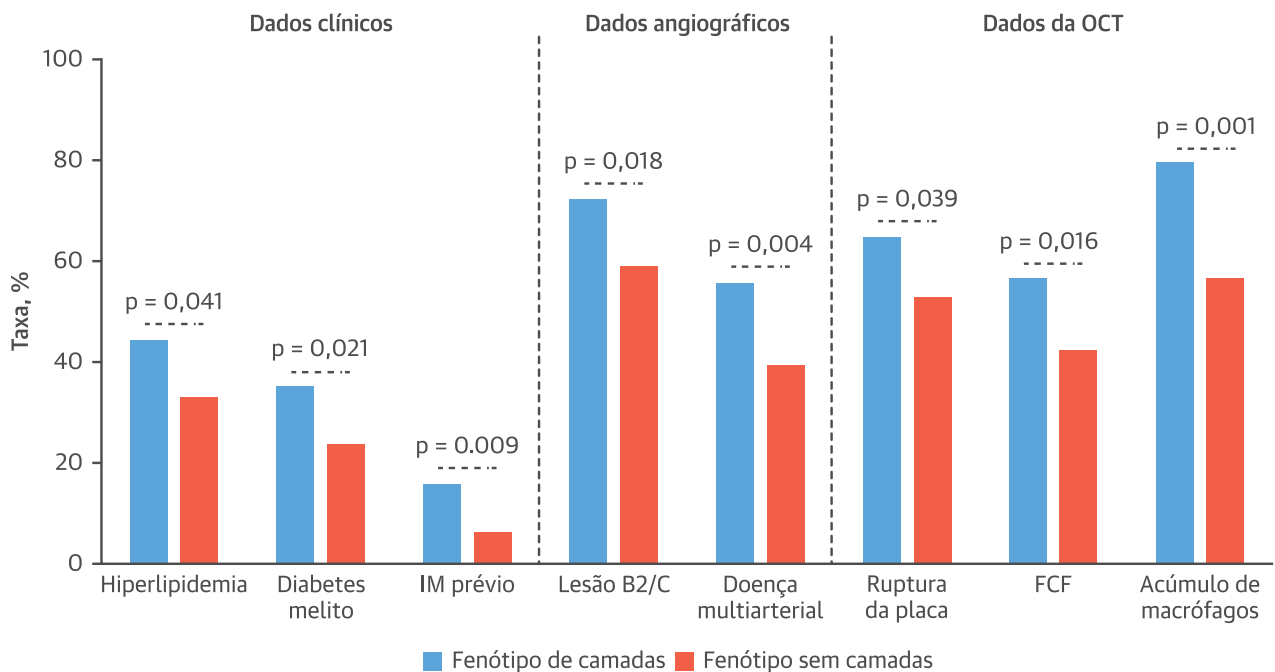
ANÁLISE ESTATÍSTICA. A população do estudo foi dividida em dois grupos segundo a presença ou a ausência do fenótipo de camadas da placa culpada e as

TABELA 1 Características clínicas e laboratoriais de acordo com o fenótipo de camadas

	Fenótipo de camadas (n = 108, 28,7%)	Fenótipo sem camadas (n = 268, 71,3%)	Valor de p
Idade, anos	58,5 ± 10,7	57,1 ± 11,8	0,285
Masculino	85 (78,7)	202 (75,4)	0,492
IMC, kg/m ²	23,9 ± 6,9	24,2 ± 6,2	0,764
Fatores de risco			
Hipertensão	55 (50,9)	137 (51,1)	0,973
Hiperlipidemia	48 (44,4)	89 (33,2)	0,041
Tabagismo	58 (53,7)	147 (54,9)	0,840
Diabetes melito	38 (35,2)	63 (23,5)	0,021
Histórico clínico			
Doença renal crônica	9 (8,3)	15 (5,6)	0,353
IM prévio	17 (15,7)	17 (6,3)	0,009
ICP prévia	14 (13,0)	31 (11,6)	0,706
<i>Bypass</i> prévio	0 (0,0)	2 (0,7)	1,000
Apresentação clínica			
IAMST	64 (59,3)	188 (70,1)	0,042
SCASST	44 (40,7)	80 (29,9)	
Dados laboratoriais			
FEVE, %	58,1 ± 10,2	58,0 ± 8,8	0,903
Colesterol total, mg/dL	181,1 ± 42,9	181,1 ± 44,3	0,984
LDL-C, mg/dL	116,7 ± 39,2	116,1 ± 38,6	0,902
HDL-C, mg/dL	44,7 ± 11,5	45,0 ± 10,8	0,825
Triglicérides, mg/dL	138,2 (97,5-172,3)	137,3 (97,7-194,5)	0,674
hs-CRP, mg/L	4,98 (1,00-11,32)	3,00 (0,30-10,15)	0,029
HbA1c, %	6,5 ± 1,4	6,4 ± 1,5	0,617
Depuração de creatinina, mL/min/1,73 m ²	84,4 ± 23,0	85,0 ± 26,3	0,822
Pico de CK, UI/L	1.717 (584-2.935)	1.759 (823-3.186)	0,869
Pico de CK-MB, µg/L	149,0 (46,0-265,5)	177,2 (68,9-292,8)	0,305
Pico de Tn-I, µg/L	40,8 (17,0-110,9)	56,8 (23,9-120,3)	0,874

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
CK = creatina quinase; CK-MB = creatina quinase isoenzima MB; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HbA1c = hemoglobina glicada; HDL-C = colesterol lipoproteína de alta densidade; hs-CRP = proteína C reativa de alta sensibilidade; IAMCST = infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; ICP = intervenção coronariana percutânea; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; LDL-C = colesterol lipoproteína de baixa densidade; SCASST = infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; Tn-I = troponina I.

variáveis de cada estudo foram comparadas de acordo. Outras comparações foram feitas dentro do grupo com fenótipo de camadas entre placas com uma única camada ou multicamadas. Os dados categóricos foram comparados utilizando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher e são apresentados como contagens (proporções). As variáveis contínuas foram testadas para distribuição normal pelo teste não paramétrico Kolmogorov-Smirnov de uma amostra. As variáveis contínuas são expressas como média ± desvio padrão para distribuição normal e como mediana (percentis 25 e 75) para distribuição não anormal e foram comparadas utilizando o teste t de Student ou U de Mann-Whitney para amostras independentes, conforme apropriado. Todos os testes foram bilaterais e o valor de p <0,05 foi definido como significância estatística. Todas as análises foram realizadas utilizando o SPSS, versão 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EUA).

FIGURA 3 Prevalência das características clínicas, angiográficas e da OCT baseada no fenótipo da placa culpada (com ou sem camadas)OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*)

RESULTADOS

Um total de 376 pacientes com SCA submetidos à OCT da lesão culpada pré-intervenção constituiu a população do estudo (idade 57,5 anos; 76,3% do sexo masculino). Entre eles, 252 (67,0%) foram admitidos por IAMCST e 124 (33,0%) por SCASST. A análise da OCT, entre SCA causada por ruptura ou erosão da placa, revelou que 108 (28,7%) pacientes apresentavam fenótipo de

camadas na lesão culpada, enquanto 268 (71,3%) não apresentavam qualquer estrutura de camadas. Os casos representativos são exibidos na Figura 2.

DADOS CLÍNICOS E FENÓTIPO DE CAMADAS. Os pacientes com placas culpadas com camadas, comparados àqueles sem placas com camadas, tinham prevalência mais alta de hiperlipidemia e diabetes (respectivamente, 44,4% contra 33,2%; $p = 0,041$; e 35,2% contra 23,5%; $p = 0,021$), assim como histórico de IM (15,7% contra 6,3%; $p = 0,009$). Enquanto os pacientes com fenótipo de camadas apresentaram SCASST com mais frequência, os pacientes sem fenótipo de camadas apresentaram IAMCST. Os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade eram significativamente mais elevados em pacientes com fenótipo de camadas [mediana 4,98 mg/L (intervalo interquartil: 1,00 a 11,32 mg/L) contra 3,00 mg/L (intervalo interquartil: 0,30 a 10,15 mg/L); $p = 0,029$]. Não foram encontradas diferenças significativas em outras características clínicas entre os dois grupos (Tabela 1, Figura 3).

DADOS ANGIOGRÁFICOS. As placas com camadas eram mais comumente complexas (tipo B2/C) (72,2% contra 59,0%; $p = 0,018$) e tinham prevalência mais alta de doença multiarterial (55,6% contra 39,2%; $p = 0,004$) no angiograma. O grau de estenose foi signifi-

TABELA 2 Características angiográficas de acordo com o fenótipo de camadas

	Fenótipo de camadas (n = 108, 28,7%)	Fenótipo sem camadas (n = 268, 71,3%)	Valor de p
Vaso culpado			0,814
ADA	56 (51,9)	146 (54,5)	
ACD	38 (35,2)	93 (34,7)	
ACx	14 (13,0)	29 (10,8)	
Doença multiarterial	60 (55,6)	105 (39,2)	0,004
Lesão B2/C	78 (72,2)	158 (59,0)	0,018
Comprimento da lesão, mm	16,7 ± 8,5	15,9 ± 7,6	0,460
DML, mm	0,94 ± 0,44	1,13 ± 0,56	0,006
DRV, mm	3,26 ± 0,64	3,59 ± 0,62	0,782
DE, %	70,0 ± 14,1	65,7 ± 14,7	0,028

Os valores são expressos como n (%) ou média ± DP.

ACD = artéria coronariana direita; ACx = artéria circunflexa esquerda; ADA = artéria descendente anterior esquerda; DE = diâmetro da estenose; DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso.

cativamente mais alto nas placas com camadas que nas placas sem camadas (70,0 ± 14,1% contra 65,7 ± 14,7%; p = 0,028) (Tabela 2, Figura 3).

DADOS DA OCT. A ruptura de placas e as placas lipídicas foram mais frequentes nas placas com camadas que nas placas sem camadas (64,8% contra 53,0%; p = 0,039 e 83,3% contra 70,9%; p = 0,013). A prevalência de FCF foi significativamente mais alta nas placas com camadas (56,5% contra 42,5%; p = 0,016). Além disso, o acúmulo de macrófagos foi encontrado com mais frequência nas placas com camadas (79,6% contra 56,3%; p = 0,001). A porcentagem da área de estenose foi significativamente mais alta nas placas com camadas que nas placas sem camadas (79,23 ± 9,49% contra 74,27 ± 14,32%; p = 0,001) (Tabela 3, Figura 3). A prevalência do fenótipo com camadas aumenta com o grau da porcentagem da área de estenose (Figura 4).

ANÁLISE DO SUBGRUPO COM FENÓTIPO DE CAMADAS. As placas com camadas (n = 108) foram classificadas também com base no número de camadas identificáveis em um grupo de única camada (n = 76; 70,4%) e um grupo de multicamadas (n = 32; 29,6%). Não foram encontradas diferenças significativas nas características clínicas entre os dois subgrupos. A análise angiográfica revelou prevalência mais alta de lesões complexas (tipo B2/C) no grupo de multicamadas em comparação ao grupo com única camada (87,5% contra 66,7%; p = 0,043). Na análise da OCT, a área da estenose aumentou significativamente do fenótipo sem camadas (74,3 ± 14,3%) para o fenótipo com única camada (78,2 ± 10,3%) e multicamadas (81,8 ± 6,5%; p = 0,002). Nenhum dos outros parâmetros da OCT apresentaram diferenças entre os dois subgrupos.

DESFECHOS CLÍNICOS. O tempo mediano de seguimento foi de 1,08 anos (intervalo interquartil: 1,00 a 1,09 anos). Os dados estavam disponíveis para 226 (60,1%) pacientes. A incidência de morte, IAM e revascularização guiada por isquemia foram similares entre os dois grupos do estudo. Apenas a taxa de reinternação foi mais alta em pacientes com fenótipo de placas com camadas em comparação aos pacientes de placas sem camadas (32,7% contra 16,5%; p = 0,013).

DISCUSSÃO

Até onde se sabe, esse é o primeiro estudo *in vivo* que investiga a prevalência, as características morfológicas detalhadas e a significância clínica de placas cicatrizadas no local da lesão culpada na população com SCA. Neste estudo, as placas cicatrizadas, marca de trombose subclínica prévia, na lesão culpada: 1) são encontradas em 28% dos tipos mais comuns de lesões na SCA, sendo

TABELA 3 Características da lesão culpada conforme o fenótipo de camadas

	Fenótipo de camadas (n = 108; 28,7%)	Fenótipo sem camadas (n = 268; 71,3%)	Valor de p
Patologia subjacente			0,039
Ruptura da placa	70 (64,8)	142 (53,0)	
Capa fibrosa intacta	38 (35,2)	126 (47,0)	
Tipo de placa			0,013
Placa fibrosa	18 (16,7)	78 (29,1)	
Placa lipídica	90 (83,3)	190 (70,9)	
ECF, µm	60 (50-80)	60 (50-81)	0,360
Média do arco lipídico, °	259,9 (212,7-360,0)	265,7 (213,2-360,0)	0,588
Comprimento lipídico, mm	11,8 (8,9-15,4)	11,4 (7,0-14,8)	0,151
Índice lipídico, mm°	3.240,0 (1.846,9-4.600,9)	2.995,8 (1.767,7-4.250,1)	0,203
FCF	61 (56,5)	114 (42,5)	0,016
Acúmulo de macrófagos	86 (79,6)	151 (56,3)	0,001
Trombo	103 (95,4)	242 (90,3)	0,146
Microvasos	47 (43,5)	92 (34,3)	0,095
Calcificação	36 (33,6)	81 (30,2)	0,623
AML, mm ²	1,45 ± 0,87	1,84 ± 1,09	0,001
AR, mm ²	7,10 ± 2,56	7,48 ± 2,68	0,211
AE, %	79,23 ± 9,49	74,27 ± 14,32	0,001

Os valores são expressos como n (%), mediana (intervalo interquartil) ou média ± DP.
AE = área de estenose; AML = área mínima do lúmen; AR = área de referência; ECF = espessura da capa fibrosa; FCF = fibroateroma de capa fina; OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*).

que um terço possui o padrão multicamadas; 2) são mais comuns em pacientes de SCA com hiperlipidemia, diabetes melito e histórico de IM; 3) são geralmente complexas na angiografia e achadas com mais frequência em pacientes com doença multiarterial; 4) são

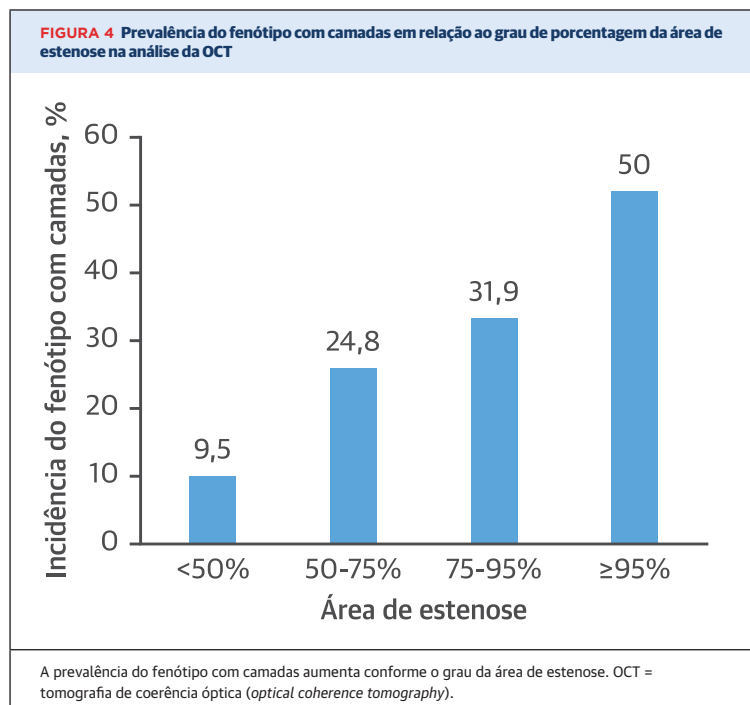
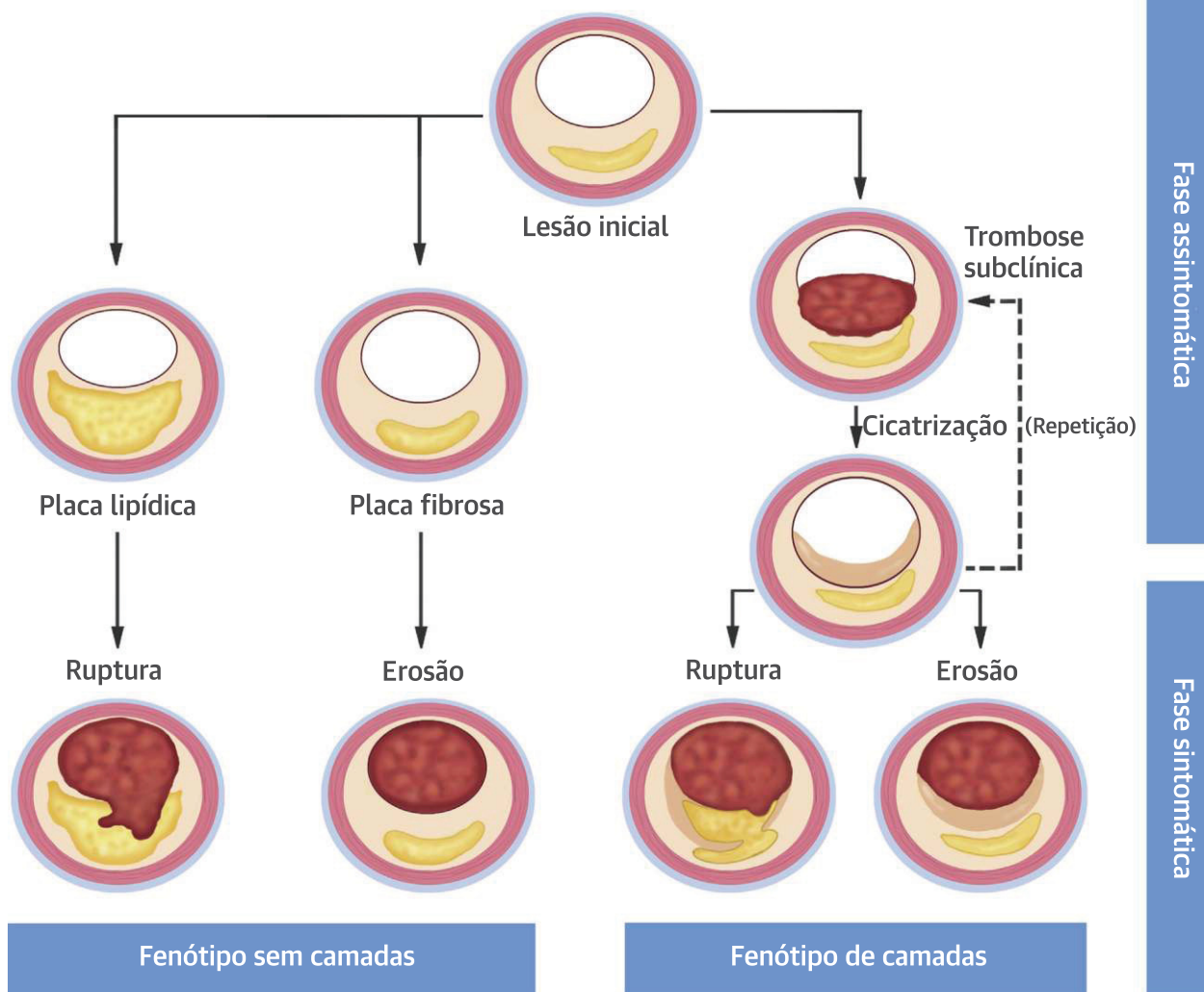


ILUSTRAÇÃO CENTRAL Histórico natural da progressão da placa coronariana

Fracassi, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(18):2253-63.

As placas ateroscleróticas podem sofrer ruptura abrupta ou erosão, levando à formação de trombo oclusivo e ao desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas (duas setas da esquerda). A ruptura ou a erosão pode também causar um trombo não oclusivo clinicamente silencioso, que se tornará organizado e criará uma nova camada sobre a placa já existente (seta da direita). Esse evento pode se repetir ao longo do tempo, ocasionando placas com multicamadas e, no final, resultando em ruptura ou erosão clinicamente relevante. Essas hipóteses são apoiadas pelos achados deste trabalho e de Burke et al. (7) e Shimokado et al. (10).

frequentemente associadas a ruptura de placa, FCF e infiltração de macrófagos; e 5) as placas multicamadas apresentam estreitamento do lúmen mais acentuado que as placas com uma ou nenhuma camada.

DETECÇÃO *IN VIVO* DE PLACAS CICATRIZADAS. As placas cicatrizadas, caracterizadas morfológicamente por um fenótipo de camadas, são o resultado de um ou mais episódios silenciosos de ruptura ou erosão de placa com formação de trombo não oclusivo (3,7). Nos estágios iniciais de cicatrização, o trombo é organizado e

substituído gradualmente pelo tecido de granulação rico em proteoglicanos e colágeno tipo III. Ao longo do tempo, o colágeno tipo III é substituído gradualmente pelo colágeno tipo I, formando uma nova camada fibrosa que, posteriormente, sofre reendotelização completa (3,6). Otsuka et al. (6) compararam a aparência na OCT de uma placa cicatrizada com a histologia, demonstrando que as placas cicatrizadas são caracterizadas por camadas de diferentes densidades ópticas que consistem em tecido fibroso, lipídios e/ou cálcio; uma típica faixa de alto sinal da OCT pode se estender entre diferentes camadas, espe-

cialmente quando o processo de cicatrização se completa ou o colágeno tipo I de alto sinal de retroespalhamento foi substituído por colágeno tipo III. Recentemente, a identificação das placas cicatrizadas pela OCT foi validada contra a histologia em um estudo por Shimokado et al. (10); uma placa cicatrizada foi definida na OCT como uma placa com camadas de diferentes densidades ópticas ricas em sinais heterogêneos. Os autores relataram sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo altos da OCT para detectar placas cicatrizadas definidas histologicamente. No presente estudo, houve uma prevalência *in vivo* de placas cicatrizadas na lesão culpada de 29% em pacientes com SCA. Estudos anteriores relataram uma prevalência mais alta de placas cicatrizadas, de 61% até 73%. No entanto, eram estudos de autópsia e foram examinadas árvores coronarianas inteiras (vasos culpados e não culpados) (7). Os achados deste estudo confirmam e ampliam a ideia de que a instabilidade da placa é frequentemente anterior à trombose sintomática, como proposto por Rittersma et al. (19).

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES E PLACAS CICATRIZADAS. Neste estudo, pacientes com placas cicatrizadas tinham maior prevalência de hiperlipidemia e diabetes melito. Burke et al. (7) descreveram achados semelhantes em um estudo de autópsia de 142 homens com morte súbita coronariana. Deve-se ressaltar que a hiperlipidemia e o diabetes melito são associados a um maior risco de trombose (20-22). Na presença de estados hipercoaguláveis, o estímulo trombogênico prevalece sobre a atividade trombolítica endógena, levando à formação de trombos murais. Histórico de IM prévio era mais frequente em pacientes com uma placa cicatrizada. Isso indica que esses pacientes possuem alto risco para ruptura de placa recorrente e trombose. Embora o local prévio da lesão culpada tenha cicatrizado com uma placa de fenótipo de camadas, é importante destacar que verificamos a nova placa culpada na presente interação. IMs não reconhecidos, documentados por eletrocardiograma ou técnicas de imagem, foram encontrados em 22% a 44% de todos os IMs (23). Consistentemente, metade das placas relacionadas a infartos cicatrizados estavam estáveis no momento da autópsia (3). Esses achados sugerem que um trombo limitador de fluxo, provavelmente presente durante a isquemia, havia sofrido lise endógena e/ou cicatrização.

LESÕES ESTENÓTICAS SEVERAS E PLACAS CICATRIZADAS. Neste estudo, os pacientes com fenótipo de camadas possuíam estreitamento mais acentuado do lúmen e lesões mais complexas; além disso, a prevalência de placas cicatrizadas era significativamente maior em lesões estenóticas graves (área de estenose na OCT $\geq 75\%$). Em um estudo patológico, Mann e Davies verificaram, após análise de 256 placas de 39 homens que

morreram por doença isquêmica do coração, que havia rupturas cicatrizadas em 73% das placas com diâmetro da estenose $>50\%$. No entanto, nas placas com diâmetro da estenose $<50\%$, esse número diminuiu para 17% (8). O número de locais de rupturas cicatrizadas estava correlacionado com o grau de estreitamento do lúmen em locais de rupturas agudas (7). Este estudo confirma esse achado; de fato, entre as placas cicatrizadas no local da lesão culpada, as placas com multicamadas, indicativas de múltiplos eventos trombóticos anteriores, apresentavam estenose mais grave em comparação com as placas com única camada. Esses dados corroboram o conceito de que repetidos episódios de trombose subclínica e a decorrente cicatrização constituem um mecanismo comum de progressão da placa. Tradicionalmente, o crescimento da placa foi designado como proliferação gradual de células do músculo liso que leva à estenose grave e isquemia por incompatibilidade de oferta e procura ou trombose da placa (24). A ideia da progressão fásica da placa em vez da linear foi introduzida por estudos que comparam a gravidade da placa em exames angiográficos em série (25-27) e foi confirmada mais recentemente por estudos com ultrassonografia intravascular e OCT (9,11,28). A mesma patobiologia subjacente pode explicar a maior prevalência de lesões complexas na angiografia e doença multiarterial.

CARACTERÍSTICAS NA OCT DE UMA PLACA CICATRIZADA. No presente estudo, a ruptura de placa foi identificada mais vezes nas placas cicatrizadas. Além disso, o FCF e o acúmulo de macrófagos eram outras características frequentes das placas cicatrizadas. O FCF, caracterizada por um grande núcleo necrótico coberto por uma capa fibrosa fina intacta, é o protótipo de uma placa vulnerável, a lesão precursora que tende à ruptura (2,5,6); os macrófagos identificados pela patologia e estudos com OCT, no nível da capa fibrosa, são sinais de atividade da placa e possuem um papel crucial na degradação da matriz extracelular e ruptura da capa fibrosa (3,6). Um estudo recente com OCT revelou que dois terços dos pacientes com SCA e ruptura de placa mostravam evidências de infiltração de macrófagos na região da capa fibrosa que sofreu ruptura. Também foi descrita uma correlação positiva entre a densidade dos macrófagos e altos níveis circulantes de proteína C reativa de alta sensibilidade (29). No presente estudo, pacientes com placas cicatrizadas também possuíam níveis significativamente mais altos de proteína C reativa de alta sensibilidade em comparação àqueles sem evidência de trombose subclínica anterior.

Analisados em conjunto, nossos resultados indicam que uma maior vulnerabilidade coronariana constitui a base de eventos trombóticos recorrentes, levando à formação de camadas. Um primeiro evento trombótico

pode ser tanto subclínico ou sintomático, dependendo do grau de carga da placa/estreitamento do lúmen e da trombogenicidade local e sistêmica. O trombo fresco será parcialmente lisado por um sistema endógeno trombolítico, como ativador do plasminogênio tecidual ou ativador do plasminogênio do tipo uroquinase. O trombo residual será organizado e por fim substituído por tecidos de colágeno, desencadeando rápida progressão passo a passo da placa. A persistência de atividade molecular e celular da placa pode causar eventos repetidos que contribuem para a formação de camadas e o crescimento de placas, resultando em uma trombose clinicamente evidente no final da história natural dos eventos (Ilustração Central). Embora o processo cicatrizante em si sele o local da ruptura ou erosão com deposição de colágeno, nossos achados sugerem que a presença de características de vulnerabilidade vascular e inflamação local e sistêmica junto a uma maior carga de placas pode prevalecer sobre o mecanismo protetor do fenômeno de reparo e predispor os pacientes com placas cicatrizadas a desenvolver eventos coronarianos agudos no futuro. Dessa perspectiva, pacientes com placas cicatrizadas na lesão culpada podem apresentar inflamação sistêmica ativa e hipercoagulabilidade (proteína C reativa de alta sensibilidade, hiperlipidemia e diabetes melito), vulnerabilidade vascular (placa lipídica, FCF, macrófagos e lesões complexas) e aterosclerose avançada (doença multiarterial, IM prévio frequente e maior carga de placas).

Portanto, quando uma placa com camadas é identificada na lesão culpada em um paciente com SCA, a terapia intensiva anti-inflamatória, anti-trombótica e de diminuição de lipídios deve ser considerada para minimizar a chance de rápida progressão da placa, além de prevenir eventos cardíacos futuros severos.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Em primeiro lugar, este estudo foi uma análise retrospectiva de um registro multicêntrico e de um estudo unicêntrico; além disso, muitos casos foram excluídos da análise final. Portanto, o viés de seleção não pode ser descartado. Segundo, casos com grande trombo ou baixa qualidade de imagem foram excluídos, o que naturalmente gerou um viés de seleção. Terceiro, não podemos descartar a presença de placas sujeitas à hemorragia intraplaca no grupo com camadas; é de se destacar que a hemorragia intraplaca, que também

é um mecanismo de progressão rápida da placa, pode levar ainda à heterogeneidade intraplaca com um fenótipo similar a camadas na observação da OCT. Quarto, a aspiração de trombo foi realizada em vários casos antes das imagens da OCT, o que pode ter alterado a morfologia subjacente da placa. No entanto, foi exercido extremo cuidado para minimizar o dano à veia. Por fim, deve-se reconhecer que a relevância dos resultados prognósticos é limitada porque, nos dados de seguimento após um ano, estavam disponíveis apenas 60% dos pacientes e o grupo final do estudo não consistia em pacientes consecutivos; além disso, indicações de reinternação não estavam disponíveis. Um estudo prospectivo de larga escala responderia à questão de significância clínica das placas cicatrizadas na lesão culpada.

CONCLUSÕES

As placas cicatrizadas, observadas em mais de um quarto das lesões culpadas pela SCA, caracterizam um subgrupo de pacientes com maior infecção sistêmica e vulnerabilidade de placas. Esse grupo de pacientes com SCA talvez possa se beneficiar de uma prevenção secundária mais intensa com o objetivo de conter a inflamação e a atividade plaquetária.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Ik-Kyung Jang, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, GRB 800, Boston, Massachusetts 02114. E-mail: ijang@mgh.harvard.edu. Twitter: @MGHHeartHealth.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CONHECIMENTO MÉDICO.

Mais de um quarto dos pacientes com SCA submetidos à OCT antes da intervenção possui placas cicatrizadas no local da lesão culpada. Essa observação *in vivo* reflete a vulnerabilidade das placas e sugere um grau mais elevado de inflamação sistêmica e vascular.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Estudos futuros devem investigar o impacto de terapias de prevenção secundária intensivas nessas características das placas e na correlação com os desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2018;39:2070-6.
2. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1748-58.
3. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
4. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res* 1996;82:1-32.
5. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1282-92.
6. Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:379-89.
7. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40.
8. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-8.
9. Yamamoto MH, Yamashita K, Matsumura M, et al. Serial 3-vessel optical coherence tomography and intravascular ultrasound analysis of changing morphologies associated with lesion progression in patients with stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006347.
10. Shimokado A, Matsuo Y, Kubo T, et al. In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques. *Atherosclerosis* 2018;275:35-42.
11. Jang IK. Plaque progression: slow linear or rapid stepwise? *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006964.
12. Jia H, Dai J, Hou J, et al. Effective antithrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *Eur Heart J* 2017;38:792-800.
13. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
14. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e339-228.
15. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988;12:529-45.
16. Kato K, Yonetsu T, Jia H, et al. Nonculprit coronary plaque characteristics of chronic kidney disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:448-56.
17. Di Vito L, Yoon JH, Kato K, et al. Comprehensive overview of definitions for optical coherence tomography-based plaque and stent analyses. *Coron Artery Dis* 2014;25:172-85.
18. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-5.
19. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:1160-5.
20. Sobel BE, Schneider DJ. Platelet function, coagulopathy, and impaired fibrinolysis in diabetes. *Cardiol Clin* 2004;22:511-26.
21. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications* 2016;30:738-45.
22. Owens AP, Byrnes JR, Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. *Trends Cardiovasc Med* 2014;24:95-8.
23. Pride YB, Piccirillo BJ, Gibson CM. Prevalence, consequences, and implications for clinical trials of unrecognized myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;111:914-8.
24. Flugelman MY, Virmani R, Correa R, et al. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. *Circulation* 1993;88:2493-500.
25. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al., for the CASS Participating Investigators and Staff. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1141-54.
26. Haft JI, Haik BJ, Goldstein JE, Brodyn NE. Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. A common mechanism for coronary disease progression. *Chest* 1988;94:731-6.
27. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J* 2012;33:78-85.
28. Xie Z, Hou J, Yu H, et al. Patterns of coronary plaque progression: phasic versus gradual. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *Coron Artery Dis* 2016;27:658-66.
29. Scalone G, Niccoli G, Refaat H, et al. Not all plaque ruptures are born equal: an optical coherence tomography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1271-7.

PALAVRAS-CHAVE vulnerabilidade coronariana, placas cicatrizadas, inflamação, placas com camadas, tomografia de coerência óptica, trombose subclínica