GUSTAVO WRUCK KUSTER

**Tomografia computadorizada de placa carotídea.
Uma comparação com a histologia**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Ayrton Roberto
Massaro

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kuster, Gustavo Wruck

Tomografia computadorizada de placa carotídea : uma comparação com a histologia / Gustavo Wruck Kuster. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Ayrton Roberto Massaro.

Descritores: 1.Placa aterosclerótica 2.Tomografia computadorizada por raios X 3.Histologia 4.Endarterectomia 5.Proteína C-reativa 6.Acidente vascular cerebral

USP/FM/DBD-267/15

A minha amada família, à Luciene e ao pequeno João, que me suportaram (em todos os sentidos) durante essa longa caminhada e conquista.

Aos meus pais (Silvio e Ivone) e aos meus irmãos (Bernardo, Henrique e Arthur), pela possibilidade de me tornar sempre uma pessoa melhor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom do conhecimento e pela possibilidade de transformá-lo em benefício do próximo.

Ao orientador Prof. Dr. Ayrton Roberto Massaro, por me orientar na tese e me fazer pensar, criticar e melhorar sempre.

Ao Dr. Raul Valiente e à Dra. Maria Sheila Rocha, pela possibilidade de atender os pacientes e realizar a pesquisa no Serviço de Neurologia da Casa de Saúde Santa Marcelina, referência Nacional para o tratamento do AVC.

Ao Prof. Dr. Adnan e Dr. Daniel, da equipe de cirurgia vascular da Casa de Saúde Santa Marcelina, por acreditar no projeto e participar ativamente durante a realização da coleta de dados.

Ao Prof. Dr. Antônio Jose da Rocha e a toda equipe de Neuroradiologia do Fleury, pela parceria e pelo excelente trabalho na realização e interpretação das tomografias realizadas.

À equipe de Patologia do Fleury, pelo trabalho realizado na interpretação das lâminas de histologia das placas.

Ao Instituto de Pesquisas do Fleury, pelo apoio na realização dos exames.

Ao Prof. Dr. Renan Barros Domingues, que me mostrou o caminho da ciência e da Neurologia ainda no terceiro ano da Faculdade.

Ao Prof. Dr. Orlando Barsottini, exemplo durante a residência médica em Neurologia.

A toda minha equipe de trabalho atual (Dra. Livia Dutra, Dra. Evelyn Pacheco, Dr. Renan Domingues, Dr. Victor Alexandre, Dr. Jose Luciano, Dr. Israel Brasil, Dr. Denizart Santos Neto, Dr. Fernando Vinuela) e a todos os outros que, de alguma forma, contribuem para meu aprendizado continuado.

A todos os meus amigos, em especial, ao Robson Fantinato, Marcio Bezerra e Fabio Onuki, pelo suporte durante a realização da tese.

Aos pacientes, por me permitirem ajudá-los, e pela lição de vida e pelos ensinamentos que me proporcionaram.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	3
1.1 Introdução à Doença Aterosclerótica e a Doença Carotídea	3
1.2 Doença Aterosclerótica e Aterotrombose.....	4
1.2.1 Componentes da placa aterosclerótica e vulnerabilidade	5
1.2.2 Classificação da placa aterosclerótica.....	6
1.2.3 Biomarcadores de vulnerabilidade de placa: Proteína C Reativa.....	9
1.3 Doença Aterosclerótica e AVC Isquêmico	9
1.4 Imagem da placa aterosclerótica carotídea	10
1.4.1 Influência do intervalo de tempo entre o evento isquêmico encefálico e a endarterectomia carotídea.....	13
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Primário	17
2.2 Secundários.....	17
3 MÉTODO.....	21
3.1 Seleção dos Pacientes	21
3.1.1 Critérios de inclusão	23
3.1.2 Critérios de exclusão	23
3.2 Dados demográficos e fatores de risco vascular	25
3.3 Protocolo de avaliação tomográfica e anátomo-patológica.....	26
3.4 Proteína C reativa.....	28
3.5 Análise Estatística	29
3.6 Considerações Éticas	31
4 RESULTADOS.....	35
4.1 Acurácia da angiotomografia das artérias carótidas para avaliação dos componentes da placa aterosclerótica utilizando a classificação da AHA	37

4.1.1 Capa fibrosa	38
4.1.2 Hemorragia.....	39
4.1.3 Calcificação	40
4.1.4 Tipo de placa aterosclerótica.....	40
4.2 Avaliação da acurácia da PCR-us para o diagnóstico de placa carotídea vulnerável	43
4.3 Avaliação da acurácia da combinação de PCR-us e tomografia para o diagnóstico de placa carotídea vulnerável	44
4.4 Dispersão da placa vulnerável durante o tempo de espera para cirurgia e relação com PCR-us de risco	45
5 DISCUSSÃO	49
6 CONCLUSÃO	57
7 ANEXOS	61
7.1 Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido.	61
7.2 Anexo B - Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa – Casa de Saúde Santa Marcelina (CEP 91/09)	64
7.3 Anexo C - Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP: 059/10).....	65
7.4 Anexo D - Aceite do primeiro abstract apresentado, mostrando o resultado com 10 pacientes. <i>European Stroke Conferencel2010</i>	66
7.5 Anexo E - Artigo completo publicado em periódico internacional, que exemplifica e levanta a hipótese de placa complicada na fisiopatogenia do AVC isquêmico relacionado ao doença carotídea sintomática.....	67
7.6 Anexo F - Aceite do abstract do trabalho com 19 casos. <i>European Stroke Conferencel2014</i>	70
7.7 Anexo G - Descrição dos pacientes quanto às variáveis qualitativas.....	71
7.8 Anexo H - Descrição dos pacientes quanto às variáveis quantitativas.	72
8 REFERÊNCIAS.....	75

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	Ataque isquêmico transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAD	<i>Carotid Atherosclerotic Disease</i>
CAP	<i>Carotid Atherosclerotic Plaques</i>
CRP	<i>C Reactive Protein</i>
CT	<i>Computadorized Tomography</i>
CTA	<i>Computadorized Tomography Angiography</i>
DAC	Doença arterial coronária
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
GE	<i>General Eletrics</i>
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
PCR	Proteína C Reativa
PCR-us	Proteína C Reativa Ultrassensível
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
TCa	Angiotomografia
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
USG	Ultrassonografia

LISTA DE SÍMBOLOS

mg/dL	Miligramas por decilitro
mm	Milímetros
μm	Micrometros

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Média das Unidades Hounsfield na TC, desvio padrão (DP), e intervalo de confiança (IC 95%) para cada componente histológico	26
Tabela 2	Características dos pacientes submetidos à endarterectomia carotídea	36
Tabela 3	Descrição dos resultados observados na tomografia e na avaliação histológica	37
Tabela 4	Capa fibrosa: Avaliação tomográfica x avaliação histológica	38
Tabela 5	Tipos de capa fibrosa: Avaliação tomográfica x avaliação histológica	39
Tabela 6	Hemorragia: Avaliação tomográfica x avaliação histológica.....	39
Tabela 7	Calcificação: Avaliação tomográfica x avaliação histológica	40
Tabela 8	Tipo de placa: Avaliação tomográfica x avaliação histológica	41
Tabela 9	Descritivo tipo de placa: Avaliação tomográfica x avaliação histológica	41
Tabela 10	Avaliação PCR-us para diagnóstico de placa carotídea vulnerável.....	43
Tabela 11	Avaliação PCR-us e Tomografia para diagnóstico de placa carotídea vulnerável.....	45
Tabela 12	Estimativas do modelo ajustado.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Classificação histológica das placas ateroscleróticas da <i>American Heart Association</i> . (Modificada a partir de Stary, 1995).....	7
Figura 2	Classificação tomográfica das placas ateroscleróticas adaptada da Classificação Histológica das Placas Ateroscleróticas da <i>American Heart Association</i> (Saam, 2006; Wintermark, 2008).....	8
Figura 3	Fluxograma da seleção dos pacientes para o estudo clínico	22
Figura 4	Fluxograma descrevendo a logística do estudo.	24
Figura 5	Placa aterosclerótica carotídea com centro lipídico infiltrado de células espumosas e de músculo liso, (estrela) coberta com capa fibrosa (seta) e pequenas calcificações (triângulos)	42
Figura 6	Comparação da TC (A) com a histologia (B), mostrando placa aterosclerótica carotídea com centro lipídico infiltrado de células espumosas e de músculo liso, (estrela) coberta com capa fibrosa (seta) e pequenas calcificações (triângulos)	42
Figura 7	Curva ROC: Desempenho do valor de PCR-us na predição de complexidade da placa avaliada pela análise histológica.	44
Figura 8	Dispersão do tipo de placa durante o tempo de espera para cirurgia e relação com PCR-us de risco	45

RESUMO

Kuster GW. *Tomografia de placa carotídea. Uma comparação com a histologia*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

As características morfológicas da placa aterosclerótica têm sido sugeridas como componentes auxiliares à estenose, na avaliação de risco de acidente vascular cerebral (AVC), em pacientes com doença aterosclerótica carotídea sintomática. O objetivo desse estudo foi comparar as características da placa aterosclerótica de carótida pelo método de tomografia computadorizada com a análise histológica. Foram incluídos 19 pacientes com doença carotídea sintomática submetidos à TC de placa carotídea antes da realização de endarterectomia carotídea. Uma comparação sistemática entre a TC e a histologia foi realizada para determinar a correspondência entre os componentes da placa seguindo a classificação da “American Heart Association”. Foi considerada placa vulnerável o tipo VI. A histologia foi realizada 5 (± 2) dias após a TC. Os laudos (radiologia e patologia) foram comparados pelo investigador principal. Foi dosada a proteína C-Reativa (PCR) sérica e realizada avaliação do desempenho do PCR para detectar placa vulnerável, considerando como padrão-ouro o resultado da avaliação histológica. Foi avaliada a relação entre PCR e o tempo entre o evento e a cirurgia. Para tipo de placa aterosclerótica, foi encontrada uma acurácia de 84,2% (IC 95%: 82,8% a 85,6%), da tomografia em relação à histologia. A concordância para identificar ruptura de capa fibrosa com acurácia 94,7% (IC 95%: 94,2% a 95,3%), e, para calcificação, com acurácia 89,5% (IC 95%: 88,5% a 90,5%), foi considerada alta, e moderada para identificar hemorragia (68% acurácia). A concordância é moderada entre PCR de alto risco e placa vulnerável, e não há relação entre PCR, placa vulnerável e tempo de cirurgia. A tomografia de placa carotídea é um bom método não invasivo para detecção de vulnerabilidade da placa, identificação de ruptura de capa fibrosa e calcificação. Na nossa amostra, a concordância entre PCR alto risco e vulnerabilidade foi moderada, e não observamos relação entre vulnerabilidade, PCR e tempo entre o evento e a endarterectomia.

Descritores: Placa aterosclerótica; Tomografia computadorizada por raios X; Histologia; Endarterectomia, proteína C-reativa; Acidente vascular cerebral.

ABSTRACT

Kuster GW. *Carotid Plaque Tomography. A histologic comparison* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Plaque morphologic characteristics have been suggested as an auxiliary component to luminal narrowing for assessing the risk of stroke associated with carotid atherosclerotic disease (CAD). The purpose of this study was to evaluate the ability of CT angiography (CTA) to categorize carotid artery atherosclerotic plaques (CAP) features in symptomatic patients submitted to endarterectomy according to the AHA histological classification. Nineteen patients with symptomatic CAD who underwent carotid CTA before endarterectomy were enrolled in a prospective study. A systematic comparison of CTA images with histological sections was performed to determine the CT attenuation associated with each component of the CAP. Histologic examination was performed 5 ± 2 days after the CTA. The neuroradiologist's reading of these analyses was compared with the histological slides interpretation performed by the same pathologist according to the CAP features following the AHA classification. The type VI plaque was considered as complicated. The two experts were blinded to each other's assessments. We performed C reactive Protein (CRP) and the CRP capacity to detect plaque vulnerability, considering histologic features as gold standard and the relation between CRP and time (event-surgery). There was an overall 84.2% (CI 95%: 82.8% a 85.6%), accuracy agreement in CAP classification between CTA and histological analysis. (Tab.1) The agreement between these two methods for the presence of calcification (Tab.2) in the CAP (accuracy 89.5%), and for categorizing the rupture of fibrous cap (accuracy 94,7), was excellent. (Tab. 3). CTA is not a good method to detect hemorrhage (Tab.4). High-risk CRP had moderate power to predict "complicated plaque" (Tab. 4) even as high risk CRP + CTA (Tab.5), There are No relation between CRP, complicated plaque and event to surgery delay. (Tab.6) CTA is a non-invasive tool that may help neurologists to categorize CAP features and potentially predict the risk of ischemic stroke in symptomatic CAD patients, and CRP could not be a good marker to complicated carotid plaque.

Descriptors: Carotid CT; Histological analysis; C-reactive protein; Surgery delay.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Introdução à Doença Aterosclerótica e a Doença Carotídea

A aterosclerose é a principal causa associada aos eventos vasculares agudos, dentre eles, o AVC. A identificação precoce destes indivíduos com alto risco vascular permite o uso de terapêuticas preventivas, como modificações do estilo de vida, que contribuem para reduzir o risco de novos eventos vasculares. No entanto, muitos destes casos somente serão identificados quando a doença vascular já estiver estabelecida.

Os escores epidemiológicos de estratificação de risco cardiovascular, como o de *Framingham*, embora úteis para caracterizar grupos populacionais de alto risco vascular, direcionando ações específicas para reduzir o número de novos casos, não conseguem identificar os grupos que melhor se beneficiariam de estratégias preventivas (Shah, 2010). Por outro lado, ações globais para a prevenção de doenças vasculares ateroscleróticas, como modificação dos hábitos alimentares, podem contribuir muito para a redução da progressão desta doença, como demonstrado pelo ultrassom de carótidas realizado em indivíduos que utilizaram a dieta mediterrânea (Sala-Vila, 2013).

A doença aterosclerótica carotídea é tão antiga quanto as múmias do antigo Egito. Com o projeto HOROS, foi possível observar que cerca de 18% das múmias, avaliadas por meio de tomografia computadorizada, apresentavam sinais sugestivos de doença aterosclerótica carotídea (Allam, 2011). No entanto, somente a partir do início do século XX houve o esclarecimento da relação da doença aterosclerótica carotídea e o AVC (Estol, 1996). O Professor Egas Moniz, em 1927, introduziu a angiografia cerebral que permitiu a visualização da circulação carotídea (Moniz, 1927). A partir da década de 50, com os estudos do Dr. Miller Fisher em Boston, foi possível identificar a doença aterosclerótica carotídea como uma das principais etiologias do AVC isquêmico (Estol, 1996). Pelo conceito de ataque isquêmico transitório, sugerido por Miller Fisher, foi possível identificar os

pacientes com alto risco vascular e desenvolver novas estratégias para a prevenção do AVC isquêmico associado à doença carotídea (Estol, 1996).

Os avanços recentes dos métodos de avaliação das artérias carótidas por imagem foram úteis para a identificação de indivíduos com doença aterosclerótica no seu estágio pré-clínico, permitindo a estratificação do risco vascular associado à placa aterosclerótica e o início precoce do tratamento preventivo (Spence, 2015). A avaliação estrutural da placa aterosclerótica, mensurando seu volume e identificando seus componentes e a vulnerabilidade da placa, deve ser o caminho para o futuro tratamento da doença aterosclerótica (Alkyidiz, 2014; Spence 2012). Tentar tratar artérias sem avaliar a placa aterosclerótica seria como tratar a hipertensão sem avaliar a pressão arterial (Spence 2012).

1.2 Doença Aterosclerótica e Aterotrombose

A aterosclerose é um processo inflamatório crônico com etiologia multifatorial que leva à injúria do endotélio e à resposta inflamatória local modulados por fatores hemodinâmicos sob influência genética. A aterosclerose primariamente compromete a camada íntima da artéria, e, em seguida, as camadas média e adventícia (Moreno, 2002). A resposta reparadora da parede arterial aos estímulos agressores, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e tabagismo, promove alterações estruturais com degeneração gordurosa e espessamento associado à redução da luz arterial.

O delicado equilíbrio da preservação da integridade vascular para evitar o desencadeamento de reações inflamatórias exige, ainda, um permanente mecanismo de controle da ativação plaquetária. Desta forma, a permanente agressão ao endotélio e progressão do processo aterosclerótico pode levar ao rompimento da capa fibrosa e resultar na hemorragia intraplaca com consequente adesão plaquetária e formação do trombo. O processo aterotrombótico determina o evento vascular agudo (Ding, 2008; Badimon, 2014).

1.2.1 Componentes da placa aterosclerótica e vulnerabilidade

A placa aterosclerótica consiste de um núcleo ateromatoso com presença de macrófagos espumosos e de uma capa fibrosa, que contém fibras produzidas por células do músculo liso que migraram da túnica muscular. Entre os seus principais componentes, encontram-se a matriz extracelular (colágeno e proteoglicanos), colesterol e fosfolípidos, células inflamatórias (macrófagos e linfócitos) e células de músculo liso (Stary, 1994; Libby, 2002; Fuster, 2005).

O processo aterosclerótico representa uma resposta inflamatória à lesão endotelial, onde inicialmente ocorre recrutamento com aderência de leucócitos ao endotélio e subsequente acúmulo subendotelial de monócitos e linfócitos (Davies, 1988). Os macrófagos acumulam lipídios tornando-se células espumosas, que podem se romper e liberar o seu conteúdo, desencadeando uma reação inflamatória que leva à formação das estrias gordurosas. Estas alterações são precursoras da placa de ateroma (Stary, 1994). A progressão destas alterações leva a um acúmulo maior de lipídios na região central envolvido por células de músculo liso e colágeno, a capa fibrosa.

A capa fibrosa pode ser classificada em três tipos: tipo I (grossa e íntegra), tipo II (fina e íntegra) e tipo III (fina e com ruptura) (Stary, 1994). Levando-se em consideração esta classificação, podemos considerar a capa fibrosa como não complicada, quando for fina ou grossa, mas íntegra (tipo I e II), e, complicada, quando houver a presença de ruptura (tipo III) (Romero, 2009).

No próximo estágio, há uma resposta imune com participação de linfócitos, em especial, os linfócitos T, com produção e ativação de citocinas inflamatórias, as quais promovem a instabilidade da placa aterosclerótica (van der Wal, 1994; Frostegard, 1999). Esta é uma das características da vulnerabilidade da placa aterosclerótica associada ao risco de ruptura com formação de trombo que aumenta subitamente o volume da placa. Outro mecanismo é a erosão com formação de trombo na superfície da placa obstruindo a luz arterial (Farb, 1996).

São consideradas como características de placa vulnerável a presença de capa fibrosa fina com grande centro lipídico, com pequenas calcificações na intima, e remodelação com neovascularização e hemorragia (Li, 2006; Mono, 2012). A presença de neovascularização intraplaca é um fator preditivo para a vulnerabilidade da placa aterosclerótica (Van der Oord, 2014).

Vários estudos realizados com material histopatológico de endarterectomia carotídea relacionaram a presença de neovascularização intraplaca com a subsequente hemorragia (Mofidi, 2001; Hiyama, 2010). Novos métodos ultrassonográficos permitem, ainda, uma melhor avaliação morfológica e molecular das placas ateroscleróticas carotídeas (Shalboub, 2011).

1.2.2 Classificação da placa aterosclerótica

A primeira classificação das placas ateroscleróticas foi feita pela Organização Mundial de Saúde em 1958, e consistiu nos seguintes componentes: camadas de gordura, ateroma, placa fibrosa e lesão complicada (WHO, 1958). Em meados dos anos 1990, o Conselho de Arteriosclerose da *American Heart Association* (AHA) criou um Comitê para avaliar os principais componentes e os mecanismos patogênicos associados às lesões ateroscleróticas e recomendou uma nova classificação morfológica com base nos tipos de seis lesões que denotam a progressão da lesão aterosclerótica (Stry, 1995). Um sumário desta classificação, conforme publicado, encontra-se descrito abaixo (Figura1).

Entre as possíveis utilizações desta classificação, de acordo com os autores, destaca-se a oportunidade de se correlacionar a morfologia da placa aterosclerótica com os métodos diagnósticos por imagem (Stry, 1995).

Para facilitar a comparação histológica das placas ateroscleróticas com os métodos de imagem, foram realizadas adaptações da Classificação Histológica da AHA para ressonância magnética e tomografia (Figura 2) (Saam, 2006; Wintermark, 2008).

Tipo I: Lesão Inicial

- Presença de macrófagos espumosos isolados.

Tipo II: Estrias Gordurosas

- Acúmulo lipídico intracelular.

Tipo III: Lesão Intermediária

- Achados do tipo II + presença de lipídios extracelulares.

Tipo IV: Ateroma

- Achados do tipo II + centro lipídico.

Tipo V: Fibroateroma

- Centro lipídico com fibrose e pequenas calcificações.

Tipo VI: Lesão complicada

- Ulceração, hemorragia e trombose.
-

Figura 1 - Classificação histológica das placas ateroscleróticas da *American Heart Association*. (Modificada a partir de Stary, 1995)

Classificação histológica da AHA para placas ateroscleróticas	Classificação das placas ateroscleróticas adaptada para TC
0 sem espessamento intimal	0 sem espessamento intimal
I Lesão inicial sem placa aparente com presença de células espumosas.	I-II Placa fina
II Estrias gordurosas, lesões aparentes com Sudan III, células espumosas e células musculares lisas.	
III Pré-ateroma. Macrófagos espumosos com lipídeos, aumento do número de células musculares lisas e estrias gordurosas.	III Placa com centro lipídico sem calcificação.
IV Ateroma. Centro lipídico com infiltrado de células espumosas e de músculo liso.	IV-Va Placa com centro lipídico coberta com capa fibrosa e pequenas calcificações
Va Fibroateroma. Tipo IV com capa fibrosa	
Vb Placa calcificada	Vb Placa calcificada
Vc Placa fibrótica sem núcleo lipídico	Vc Placa fibrótica sem núcleo lipídico
Vla Ulceração	Vla Ulceração
Vlb Hemorragia	Vlb Hemorragia
Vlc Trombose	Vlc Trombose

Figura 2 - Classificação tomográfica das placas ateroscleróticas adaptada da Classificação Histológica das Placas Ateroscleróticas da *American Heart Association* (Saam, 2006; Wintermark, 2008)

1.2.3 Biomarcadores de vulnerabilidade de placa: Proteína C Reativa

Muitos biomarcadores identificam a atividade inflamatória ou proteolítica associada à vulnerabilidade da placa aterosclerótica. Uma avaliação mais precisa do risco entre os pacientes com doença coronariana deve incluir uma avaliação combinada de biomarcadores que avaliem a integridade das células de músculo liso e a resposta inflamatória, bem como mensurem o *stress* oxidativo (Malaud, 2014).

A proteína C reativa ultrassensível (PCR-us) é um marcador inflamatório, que, quando presente em altas concentrações plasmáticas, foi associado à doença aterosclerótica de grandes artérias, infartos cerebrais mais extensos e, conseqüentemente, a um prognóstico clínico desfavorável. Contudo, há controvérsias sobre o papel dos níveis elevados de PCR-us como fator preditivo de risco de eventos vasculares, incluindo o AVC (Kuprinski, 2008).

Os níveis de PCR-us, geralmente, encontram-se elevados na presença de placas ateroscleróticas com presença de células inflamatórias e ulceradas ou vulneráveis (Krupinski, 2006; Ding, 2008). As chances de ruptura da placa parecem ser elevadas nos pacientes com doença aterosclerótica carotídea sintomática e níveis aumentados de PCR-us (van Der Meer, 2002; Di Napoli, 2005). No entanto, outros autores demonstraram que os níveis de PCR-us e a presença de outro biomarcador inflamatório (interleucina 6) não foram relacionados ao risco vascular (Chapman, 2004).

1.3 Doença Aterosclerótica e AVC Isquêmico

A doença aterosclerótica que acomete a circulação encefálica está associada a vários fatores de risco vascular, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e tabagismo, comprometendo, principalmente, as médias e grandes artérias, como as artérias carótidas.

É importante lembrar quais são os locais preferenciais das placas ateroscleróticas na circulação arterial cervical e intracraniana. A doença aterosclerótica pode estar presente desde a origem das artérias cervicais no

arco aórtico, em suas bifurcações, como na origem da artéria carótida interna, ou, ainda, nas regiões intracranianas, como na região do sifão carotídeo e junção vértebro-basilar.

O mecanismo fisiopatológico associado ao infarto nestes pacientes pode estar relacionado à embolia arterial e/ou hipoperfusão dos territórios limítrofes. Desta forma, as lesões isquêmicas podem se localizar nas regiões corticais e/ou subcorticais. Estas localizações específicas colaboram para a definição do mecanismo fisiopatológico relacionado a determinado paciente com AVC isquêmico.

A embolia arterial relacionada ao AVC isquêmico está, geralmente, associada à placa aterosclerótica localizada nas regiões arteriais mais proximais. Na história clínica destes pacientes, não raramente, encontramos eventos transitórios relacionados ao território arterial envolvido.

A repetição de eventos fugazes, similares e reversíveis caracteriza o ataque isquêmico transitório relacionado a um determinado território vascular. Um dos quadros clínicos mais marcantes é a *amaurose fugaz* que, frequentemente, está associada à subsequente hemiparesia motora transitória contralateral. Este quadro clínico relacionado ao território carotídeo proximal foi definido pelo Dr. Miller-Fisher (Estol, 1996).

1.4 Imagem da placa aterosclerótica carotídea

Desde a década de 90 até o momento atual, ainda o grau de estenose da artéria carótida continua a ser o melhor marcador para avaliar o risco de AVC na doença carotídea e indicar o tratamento adequado (NASCET, 1991, e ECST – Rothwell, 2003).

A documentação da doença aterosclerótica carotídea com identificação das placas ateroscleróticas sintomáticas com ou sem a presença de estenoses arteriais hemodinamicamente significativas orienta a conduta clínica. Desta forma, a mensuração do grau de estenose arterial deve ser realizada por métodos diagnósticos que demonstrem uma elevada concordância com o padrão-ouro, pois estes achados irão definir a escolha do tratamento.

O exame padrão-ouro para avaliar a estenose carotídea nos pacientes com indicação para endarterectomia é a angiografia cerebral por cateterismo (NASCET, 1991).

A imagem da placa carotídea pode desempenhar um papel importante e adicional na identificação e caracterização do risco vascular associado à placa aterosclerótica. Em particular, ao identificar placas vulneráveis, colabora na seleção do indivíduo em risco de desenvolver um AVC isquêmico. A detecção precoce de placas ateroscleróticas carotídeas predispostas a sofrer uma ruptura pode conduzir ao desenvolvimento de novas estratégias de intervenção clínica ou cirúrgica.

Muito do conhecimento atual sobre placas ateroscleróticas foi obtido por meio da avaliação histológica de placas ateroscleróticas retiradas durante a endarterectomia carotídea. Esta avaliação depende do procedimento cirúrgico, e não pode ser repetida em intervalos de tempo. Além disto, há necessidade de uma normatização dos critérios histológicos, para que forneçam informações que possam ser reproduzidas e comparadas (Lovett, 2005).

A ultrassonografia das artérias carótidas é um método de triagem e também de fácil acesso à placa aterosclerótica carotídea, sendo essencial no diagnóstico e tratamento da doença carotídea (Byrnes, 2012). Muitos dos parâmetros da placa aterosclerótica obtidos pelo ultrassom são fatores preditivos de risco de evento isquêmico em pacientes com doença carotídea (Gronholdt, 1999; Fisher, 2005).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TC) e a ressonância magnética (RM) são também métodos não invasivos, que permitem analisar as placas ateroscleróticas carotídeas por meio de protocolos específicos. Em uma revisão sistemática, foi demonstrado que a angiografia por TC tem boa acurácia para detecção de estenoses entre 70 a 99% (sensibilidade de 85% e especificidade de 99%), principalmente quando for necessário excluir a oclusão carotídea (Koelemay, 2004).

Estes métodos não invasivos permitem a avaliação das placas sintomáticas e assintomáticas. (Saam, 2006). Parece haver uma concordância entre os métodos, em especial, nas estenoses hemodinamicamente significativas (Nonent, 2004).

Na análise comparativa destes métodos não invasivos para estudo da placa aterosclerótica carotídea, nota-se que o ultrassom tem uma vantagem por ser realizado em curto espaço de tempo, além de ser relativamente barato e seguro, mas dependente de um examinador treinado (Zwieibel, 1992). Por outro lado, a ressonância magnética das placas carotídeas tem a vantagem de ser um exame com boa acurácia, mas de longa duração, alto custo e baixa disponibilidade. Depende, ainda, do uso de uma bobina especial para a realização específica da imagem de placas (Saam, 2006). O uso da TC para avaliação das placas carotídeas utilizada é a angiografia por TC, e é um exame de curta duração e grande disponibilidade, principalmente durante a fase aguda dos eventos vasculares, no entanto, tem desvantagem por utilizar radiação e contraste endovenoso (Wintermark, 2008).

Na literatura, predomina o estudo da placa aterosclerótica carotídea por meio da RM. Poucos são os estudos que utilizaram a angiografia por TC para uma avaliação comparativa, apesar desta última ser mais disponível durante todas as fases de avaliação do paciente com AVC.

Wintermark e colaboradores estudaram oito pacientes com doença carotídea sintomática e indicação de endarterectomia carotídea (Wintermark, 2008). Todos os pacientes foram submetidos à angiografia por TC das artérias carótidas antes da cirurgia e os achados foram comparados aos obtidos por estudo histológico da placa carotídea. Foi utilizada a Classificação Histológica das Placas Carotídeas da *American Heart Association* e adaptada para comparação com a angiografia por tomografia (Figura 2). Os autores observaram uma concordância de 72,6% entre a TC e avaliação histológica das placas ateroscleróticas não calcificadas, e 100% se houvesse a presença de calcificação.

Houve, ainda, uma boa concordância entre os métodos para a identificação de centro necróticos, ulcerações, espessura da capa fibrosa e hemorragias. Pode se concluir que a TC é um método bom para a avaliação da composição das placas ateroscleróticas. Contudo, devido ao pequeno número de casos, novos estudos devem ser realizados para confirmar estes achados.

Romero e colaboradores estudaram pela TC as placas ateroscleróticas com estenose maior que 70%, e tentaram correlacionar com os sintomas

neuroológicos a presença de captação de contraste e calcificação na placa (Romero, 2009). Os autores concluíram que os pacientes com captação de contraste são mais sintomáticos e apresentam maior frequência de sintomas neurológicos do que aqueles sem a captação, e com placas calcificadas. A captação do contraste, provavelmente, está relacionada a uma maior neovascularização da parede causada pela instabilidade da placa (Romero, 2009).

Outro estudo importante avaliou a superfície da placa aterosclerótica carotídea em 406 pacientes. Estas placas foram classificadas como placas regulares, irregulares e ulceradas. Foi demonstrado que as placas com ulceração estão presentes, mais frequentemente, entre os pacientes sintomáticos com estenose carotídea maior do que 70%. Além disso, houve maior frequência destas placas em pacientes com fatores de risco vascular, como a dislipidemia e o tabagismo (de Weert, 2009). Contudo, o estudo não avaliou a estrutura e morfologia da placa aterosclerótica, e não houve comparação entre métodos para avaliar a confiabilidade dos achados pela TC.

Novos métodos não invasivos de imagem têm sido introduzidos com novas informações. É o caso da tomografia por emissão de positron (PET), que pode identificar o processo inflamatório relacionado com a placa aterosclerótica e identifica pacientes coronarianos com risco vascular (Joshi, 2014). Foi demonstrada, ainda, correlação entre os achados do PET com a vulnerabilidade da placa e o risco de novos eventos isquêmicos (Marnane, 2012; Chroinin, 2014).

1.4.1 Influência do intervalo de tempo entre o evento isquêmico encefálico e a endarterectomia carotídea

Os primeiros grandes estudos randomizados que definiram o tratamento cirúrgico como superior ao clínico nos pacientes sintomáticos com doença aterosclerótica carotídea hemodinamicamente significativa randomizaram pacientes com até 120 dias de sintoma entre o evento vascular e a randomização para o tratamento (Nascet, 1991).

O risco de recorrência de novos eventos vasculares pode variar de acordo com o intervalo de tempo entre o evento isquêmico e o procedimento cirúrgico. Em pacientes com estenose entre 70 e 99%, a redução do risco absoluto de novo AVC ipsilateral em 5 anos é de 30%, se a endarterectomia for realizada nas primeiras 2 semanas após o evento inicial, e pode chegar em apenas 9%, se o procedimento for realizado com mais de 3 meses de intervalo. Se forem considerados os pacientes com estenose entre 50 a 69%, a redução do risco absoluto é de 15% em 2 semanas, chegando a não ter benefício estatístico se a cirurgia for postergada para mais do que 3 meses (Gladstone, 2009).

Desta forma, existe uma relação inversa entre o tempo do procedimento cirúrgico e a redução de novos eventos isquêmicos. É importante conhecer os fatores moduladores destas diferenças temporais para se identificar os pacientes com maior risco de recorrência que melhor se beneficiariam com procedimento cirúrgico, levando-se em consideração o intervalo de tempo desde o *ictus*.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Analisar os componentes da placa carotídea sintomática e a concordância entre a tomografia da placa carotídea realizada previamente e a análise histológica da placa obtida durante procedimento cirúrgico. Em seguida, por meio da tomografia, identificar placa carotídea vulnerável, definida pela classificação histológica da *American Heart Association* (Stary 1995, Wintermark 2008)

2.2 Secundários

- a. Avaliar a relação entre os níveis séricos elevados da proteína C reativa ultrassensível (PCR-us) e a presença de placa carotídea vulnerável;
- b. Avaliar se existe uma associação entre os componentes histológicos da placa carotídea vulnerável, obtida durante a endarterectomia, e níveis séricos elevados de PCR-us, bem como, com as características tomográficas da placa;
- c. Avaliar a relação entre placa vulnerável (análise histológica), PCR-us e intervalo de tempo entre o ictus e a endarterectomia carotídea. Verificar a hipótese de que, quanto maior for o tempo entre o ictus e a endarterectomia carotídea, menor seria a frequência de PCR-us com níveis elevados e placa vulnerável.

3 MÉTODOS

3.1 Seleção dos Pacientes

O Serviço de Neurologia do Hospital Santa Marcelina atende uma grande parte da população da Zona Leste da cidade de São Paulo, onde o programa de Neurologia Vascular integra os serviços hospitalares do Pronto-Socorro, a Unidade de AVC e o ambulatório de Neurologia Vascular. (Rocha, 2013)

Isto permite um atendimento uniforme e sequencial ao paciente, não somente durante a fase aguda do AVC, mas também na fase subaguda ambulatorial, otimizando a prevenção secundária.

A rotina do Ambulatório de Neurologia Vascular do Hospital Santa Marcelina foi acompanhada pelo autor para a seleção consecutiva de pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico associado à doença aterosclerótica das grandes artérias, de acordo com os critérios de classificação TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) (Adams, 1993). Foram incluídos no estudo apenas aqueles pacientes que apresentavam evento isquêmico compatível com o território da artéria carótida interna cervical sintomática. Em seguida, estes pacientes foram encaminhados ao ambulatório especializado em doenças carotídeas, criado para integrar os diversos serviços e especialidades que atuam na conduta terapêutica destes pacientes.

Todos os pacientes foram submetidos à investigação inicial para o esclarecimento do mecanismo fisiopatológico do AVC isquêmico. Desta forma, foram realizados sistematicamente os seguintes exames complementares: exames laboratoriais, ecocardiograma e eletrocardiograma, ultrassom das artérias carótidas e vertebrais associado ao Doppler transcraniano, tomografia de crânio e a critério médico, a realização de ressonância magnética do encéfalo com angiografia por ressonância magnética das artérias cervicais e intracranianas.

Todos os casos clínicos selecionados foram revisados em uma reunião da equipe integrada, em que o neurologista (G.W.K.) e o cirurgião vascular (D.B.) confirmavam os critérios clínicos e de imagem para o diagnóstico de AVC isquêmico associado à doença aterosclerótica da artéria carótida interna cervical. Após esta fase, a conduta terapêutica era definida quanto à indicação da realização de angiografia cerebral para a realização de endarterectomia carotídea. A sequência deste procedimento para a definição final do tratamento foi exemplificada na Figura 3.

Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A), sendo a pesquisa executada de acordo com as normas da declaração de Helsinque. O comitê de ética da Casa de saúde Santa Marcelina (Anexo B) e a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo C) aprovaram o protocolo de pesquisa sem restrições.

Figura 3- Fluxograma da seleção dos pacientes para o estudo clínico

3.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes com AVC isquêmico secundário à doença aterosclerótica sintomática do território das artérias carótidas internas cervicais e com estenose carotídea > 50%, confirmada pelo critério angiográficos do estudo NASCET (NASCET, 1991) foram avaliados pelo cirurgião vascular para realização de endarterectomia carotídea.

3.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com fonte embólica concomitante:
Ex: Fibrilação atrial
- Pacientes com diagnóstico de:
 - neoplasias malignas.
 - doenças inflamatórias ou autoimunes sistêmicas.
 - doença renal com depuração da creatinina < 30 mg/dl/min.
 - Pacientes em uso de medicação imunossupressora.
 - Pacientes com estenose de grandes artérias extracranianas de etiologia não aterosclerótica.Ex: Dissecção Arterial
 - Endarterectomia carotídea prévia no mesmo território arterial.
 - Radioterapia envolvendo região do pescoço.
 - Paciente com história de alergia a contraste iodado.
 - Paciente com incapacidade funcional definida pela escala modificada de Rankin ≥ 4 .
 - Idade inferior a 18 anos.
 - Pacientes com contraindicação técnica para a realização da endarterectomia carotídea.

Os pacientes selecionados pelos critérios acima foram, então, submetidos ao estudo angiográfico por TC, que seguiu protocolo específico desenvolvido pelo neuroradiologista (A.J.R.) para obtenção das imagens correspondentes à placa aterosclerótica carotídea sintomática (Figuras 1 e 2). Todos os exames de angiografia por TC foram realizados no Centro Diagnóstico Fleury em São Paulo na semana anterior à data do procedimento cirúrgico.

Durante a endarterectomia, realizada no Hospital Santa Marcelina, foram retiradas amostras do material cirúrgico em bloco (placa aterosclerótica) e, posteriormente, encaminhadas para o Laboratório de Anatomia Patológica do Centro Diagnóstico Fleury, em que foram preparadas de acordo com critérios previamente definidos (Lovett, 2005), sendo, posteriormente, analisadas pelo mesmo patologista (A.S.), que classificou as placas ateroscleróticas de acordo com os critérios histológicos definidos pela American Heart Association (Figura 1).

Estas duas avaliações independentes foram, posteriormente, analisadas pelo autor para comparação estatística (Figura 4).

Figura 4- Fluxograma descrevendo a logística do estudo.

3.2 Dados demográficos e fatores de risco vascular

Foram coletados dados demográficos relacionados à idade e ao sexo dos pacientes. A presença de fatores de risco vascular nos pacientes selecionados foi coletada de acordo com os seguintes critérios definidos previamente:

1. Hipertensão arterial:

Elevação persistente da pressão arterial medida ambulatoriamente, maior ou igual a 140/90 mmHg (Chobanian, 2003), ou uso diário de anti-hipertensivos.

2. Tabagismo:

Consumo habitual de cigarros.

3. Diabetes mellitus (DM):

Níveis de glicemia de jejum maiores que 126mg/dl em, pelo menos, duas ocasiões distintas, ou uso diário de hipoglicemiantes orais ou insulina (Gavin, 2003).

4. Dislipidemia (DLP):

Níveis de colesterol total maior do que 240 mg/dl e/ou LDL-colesterol maiores que 160 mg/dl e/ou HDL-colesterol menores que 30 mg/dl e/ou níveis de triglicérides maiores do que 200 mg/dl, ou uso diário de hipolipemiantes. (ATP III, 2002)

5. Obesidade:

Índice de massa corporal (IMC) maior igual a 30 kg/m² e sobrepeso será definido como IMC entre 25 e 29,9 kg/m² (*National Institute of Health*, 1998).

6. Síndrome metabólica:

Obesidade abdominal (circunferência abdominal maior do que 102 cm em homens e 88 cm em mulheres), níveis séricos de triglicérides maiores do que 150 mg/dl, HDL colesterol menores do que 40 mg/dl em mulheres e 50 mg/dl em homens, Pressão arterial sistêmica

maiores do que 130/85mmHg e glicemia de jejum maior do que 110 mg/dl. (ATP III, 2002)

7. Doença arterial coronária (DAC):

História prévia de angina ou infarto do miocárdio documentados.

3.3 Protocolo de avaliação tomográfica e anátomo-patológica

Os pacientes foram submetidos à tomografia em aparelho de tomografia computadorizada de 64 canais (*GE Healthcare*). O protocolo de aquisição das imagens foi definido pelo neuroradiologista (A.J.R.) como: modo espiral, colimação 16 x 0,625 mm; pitch 1.375:1, espessura 0,625 mm; intervalo de reconstrução 0,5 mm e parâmetros de aquisição: 120 kVp/240 mA. Após a seleção do crânio-caudal, foram injetados 70 ml de iohexol na veia antecubital esquerda dos pacientes com bomba injetora a 4 ml/s.

As imagens tomográficas foram avaliadas, em uma estação de trabalho da tomografia, pelo mesmo investigador-cego e neuroradiologista (A.J.R.). O uso de diferentes janelas tomográficas medidas em unidades Hounsfield foi avaliado em cada área de pixel (varredura pixel a pixel), respeitando as porcentagens para tecido conectivo, centro necrótico, hemorragia e calcificação (Tabela 1).

Tabela 1- Média das Unidades Hounsfield na TC, desvio padrão (DP), e intervalo de confiança (IC 95%) para cada componente histológico. (adaptada de Wintermark, 2008)

Componente histológico	Média (UH)	DP (UH)	IC (95%) HU	
Centro necrótico	32,6	20	-7,4	72,5
Tecido conectivo	46,4	19,9	6,6	86,2
Hemorragia	97,5	22	53,5	141,6
Calcificação	256,7	30,2	216,3	297,1

Os seguintes aspectos da placa aterosclerótica foram avaliados pela tomografia em cada paciente, utilizando as definições da classificação histológica da American Heart Association na sua versão modificada para tomografia (Wintermark, 2008) (Figura 2):

- Tipo de capa fibrosa: I e II ou III
 - As placas tipo I e II mantêm a integridade da capa fibrosa, e foram consideradas como capa fibrosa não vulnerável.
 - As placas do tipo III apresentam ruptura e/ou ulceração de sua parede e foram consideradas como capa fibrosa vulnerável.
- Presença de ruptura da capa fibrosa: SIM ou NÃO
- Presença de hemorragia intraplaca: SIM ou NÃO
- Presença de calcificação: SIM ou NÃO
- Tipo de Placa de acordo com a Classificação histológica da American Heart Association modificada para tomografia (Fig. 2).
 - Foram consideradas placas vulneráveis as placas classificadas como tipo: VI (VIa, VIb, VIc).
 - As demais (IV, Va, Vb, e Vc) foram consideradas não vulneráveis (adaptada de Wintermark, 2008).

Após a realização da endarterectomia, o cirurgião enviava o material cirúrgico para o Laboratório de Anatomia Patológica do Centro Diagnóstico Fleury, no qual foram realizadas a fixação do material em formalina, descalcificação e os cortes preparados em parafina de acordo com critérios estabelecidos (Lovett, 2005). As amostras foram seccionadas em 10µm de espessura a cada 0,5 ou 1 mm do comprimento do material cirúrgico fixado em parafina. Em seguida, este material foi corado utilizando hematoxilina-eosina e tricromo de Mallory. As lâminas foram avaliadas por um investigador-cego, patologista experiente em anatomia-patológica das doenças vasculares (A.S). As placas foram classificadas de acordo com a Classificação Histopatológica

do Comitê de Arteriosclerose da *American Heart Association* (Sary, 1995) e demonstrada na Figura1.

O patologista classificou as placas levando em consideração os seguintes aspectos histopatológicos:

- Tipo de capa fibrosa: I e II ou III.
 - As placas tipo I e II mantêm a integridade da capa fibrosa, e foram consideradas como capa fibrosa não vulnerável.
 - As placas do tipo III apresentam ruptura e ou ulceração de sua parede e foram consideradas como capa fibrosa vulnerável.
- Presença de ruptura da capa fibrosa: SIM ou NÃO.
- Presença de hemorragia intraplaca: SIM ou NÃO.
- Presença de calcificação: SIM ou NÃO.
- Tipo de Placa de acordo com a Classificação da *American Heart Association* (Figura1).
 - Foram consideradas placas vulneráveis as placas classificadas como tipo: VI (VIa, VIb, VIc) (Sary, 1995).
 - As demais foram consideradas não vulneráveis.

3.4 Proteína C reativa

Foram colhidas amostras sanguíneas durante o procedimento cirúrgico para dosagem da proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). A PCR-us é um marcador da doença aterosclerótica e a estratificação do risco seguiu os seguintes intervalos.

<0,1 mg/dL: Baixo risco.

>=0,1 mg/dL e <=0.3 mg/dL: Médio risco.

>0,3mg/dL e <1,0 mg/dL: Alto risco.

>=1,0 mg/dL: Muito alto risco.

Consideramos ausência do risco vascular, os valores de PCR-us classificados em baixo e médio risco, ou seja, $\leq 0,3$. Já os valores alto e muito alto risco foram considerados de risco vascular (Myers, 2009).

3.5 Análise Estatística

As variáveis analisadas foram classificadas em variáveis contínuas e categóricas conforme descrito a seguir:

Idade (anos); sexo (1 'Masculino' 2 'Feminino'); tempo de seguimento(meses); tempo entre a realização da tomografia e a cirurgia (dias); tempo entre o evento isquêmico e a tomografia (dias); tempo entre o evento isquêmico e a cirurgia (dias); escore da escala de Rankin modificada (variável numérica assumindo valores de 0 a 3 – categórica); escore do NIHSS (variável numérica); PCR (variável numérica) – avaliada também em categorias de risco vascular; tipo de capa fibrosa pela tomografia (I, II ou III); ruptura da capa fibrosa pela tomografia (0 “Não” 1 “Sim”); hemorragia pela tomografia (0 “Não” 1 “Sim”); calcificação pela tomografia (0 “Não” 1 “Sim”); tipo de placa pela tomografia (categorias); placa complicada pela tomografia (0 “Não” 1 “Sim”); tipo de capa fibrosa pela avaliação histológica (I, II ou III); ruptura da capa fibrosa pela avaliação histológica (0 “Não” 1 “Sim”); hemorragia pela avaliação histológica (0 “Não” 1 “Sim”); calcificação pela avaliação histológica (0 “Não” 1 “Sim”); tipo de placa pela avaliação histológica da *American Heart Association* (categorias); placa complicada pela avaliação histológica (0 “Não” 1 “Sim”).

A descrição das variáveis qualitativas foi feita por frequências absolutas e porcentagens, e a descrição das variáveis quantitativas foi feita por médias, desvios padrão, mínimos e máximos, mediana, 1º quartil e 3º quartil.

Utilizamos médias e desvios padrão para as variáveis com distribuição compatível com a normal e mediana, e quartis no caso das variáveis distribuídas de forma não compatível com a normal. Para comparar a distribuição das variáveis observadas com a distribuição normal, utilizamos o

teste de Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição compatível com a normal são: Idade (valor $p=0,982$), tempo entre o evento e a tomografia (valor $p=0,101$), e tempo entre o evento e a cirurgia (valor $p=0,105$). As variáveis incompatíveis com a distribuição normal são: Tempo de seguimento (valor $p=0,020$), tempo entre a tomografia e a cirurgia (valor $p<0,001$), escore do NIHSS (valor $p<0,001$) e PCR (valor $p=0,015$).

Para avaliar o desempenho da avaliação tomográfica e da avaliação de PCR-us em relação à avaliação histológica, construímos tabelas de dupla entrada com os dados obtidos em cada uma das avaliações e calculamos medidas de desempenho, como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia. O coeficiente de concordância Kappa não foi considerado neste estudo por termos uma amostra insuficiente para a adequada avaliação pelo coeficiente Kappa. Para PCR-us em relação à avaliação histológica, construímos também uma curva ROC e calculamos a área sob a curva. Todas as medidas de desempenho foram acompanhadas de intervalos de 95% de confiança.

Para avaliar a relação entre PCR-us e o tempo entre o evento e a cirurgia considerando a complicação da placa pela histologia da placa, utilizamos um modelo linear normal considerando como variável resposta à mensuração de PCR-us e como variáveis explicativas o tempo e a complicação da placa de acordo com a avaliação histológica. A interação entre as variáveis explicativas foi investigada, e valores p menores que 0,05 foram considerados significantes.

A sensibilidade foi calculada como a probabilidade da tomografia (ou PCR) apresentar resultado positivo dado que o resultado da avaliação histológica foi positivo. A especificidade foi calculada como a probabilidade de a tomografia (ou PCR) apresentar resultado negativo dado que o resultado da avaliação histológica foi negativo. O Valor preditivo positivo foi calculado como a probabilidade de o resultado da histologia ser positivo dado que o resultado da tomografia (ou PCR) foi positivo e o Valor preditivo negativo foi calculado como a probabilidade de o resultado da avaliação histológica ser negativo quando o resultado da tomografia (ou PCR) foi negativo.

A acurácia foi calculada como a proporção total de resultados concordantes entre a tomografia (ou PCR) e a avaliação histológica entre o

total geral de avaliações. Para este estudo, medidas de acurácia de até 50% foram consideradas evidência de baixa concordância, medidas entre 50% e 70% foram consideradas evidência de concordância moderada, e medidas acima de 70% evidenciaram boa concordância.

Para avaliar a relação entre complicação da placa avaliada por PCR e por Tomografia e o tempo entre o evento e a cirurgia, utilizamos testes exatos de Fisher, considerando a variável tempo categorizada em até 3 meses após o evento e mais de 3 meses após o evento.

As análises foram realizadas com o auxílio do programa R (*R Core Team* (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>).

3.6 Considerações Éticas

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP (Protocolo CEP: 059/10) e do Comitê de Ética em Pesquisa da Casa de Saúde Santa Marcelina – CSSM (Protocolo CEP: 91/09). Os indivíduos que fizeram parte desde estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A coleta de dados somente foi iniciada após aprovação em comitê de ética da Casa de Saúde Santa Marcelina - CSSM, em que os pacientes eram provenientes.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Entre fevereiro de 2009 e outubro de 2010, foram avaliados 37 pacientes que foram submetidos a uma avaliação conjunta pelo médico neurologista e o cirurgião vascular no Ambulatório de Neurologia Vascular do Serviço de Neurologia do Hospital Santa Marcelina. Os pacientes somente foram incluídos no estudo após aprovação no Comitê de ética da Casa de saúde Santa Marcelina em fevereiro de 2010, e o preenchimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Cerca de 48% (n=18) foram excluídos pelos seguintes motivos:

- Contraindicação cirúrgica:
 - Dificuldade técnica para realizar a endarterectomia carotídea (n=9).
- Contraindicação clínica:
 - Doença renal e valores de depuração de creatinina menores que 30 ml/kg/min (n=5);
 - Incapacidade funcional (escore de Rankin ≥ 4) – (n=2).

Houve, ainda, dois outros pacientes excluídos por problemas técnicos durante a realização do protocolo. Em um destes, não foi possível realizar a tomografia, e, no outro, a análise histológica foi prejudicada devido à fragmentação da placa durante a endarterectomia.

Foram incluídos no estudo 19 pacientes, com média de idade de 64 anos (44-83 anos) (Tabela 2), sendo 52% (n=10) do sexo feminino. A maioria dos pacientes (n=11/19) apresentava independência funcional (Tabela 2). Este grupo de pacientes com doença aterosclerótica carotídea sintomática apresentava elevado risco vascular, sendo 89% hipertensos, 84% dislipidêmicos, 31% tabagista e 31% diabéticos (Tabela 2). Síndrome metabólica foi diagnosticada em 68% dos casos. Cerca de 6 pacientes já havia tido previamente um evento vascular encefálico (AVC ou AIT), enquanto 26% tiveram diagnóstico prévio de doença arterial coronária. Uma grande parte

destes pacientes (42%) foi considerada obesa ou com sobrepeso (Tabela 2). A descrição dos pacientes quanto as variáveis qualitativas e quantitativas constam no anexo G e H, respectivamente.

Todos os pacientes foram submetidos à angiografia cerebral por cateterismos, com estenose carotídea sintomática superior a 70%, de acordo com os critérios do estudo NASCET.

Tabela 2 - Características dos pacientes submetidos à endarterectomia carotídea

Dados demográficos	Idade (média em anos)	64	(44 - 83)
	Sexo feminino	52%	
Fatores de risco vascular	Hipertensão arterial	89%	
	Dislipidemia	84%	
	Síndrome metabólica	68%	
	Obesidade/ sobrepeso	42%	
	Diabetes/ Tabagismo/ AVC prévio	31%	
Dados clínicos	Escore da escala de AVC do NIH (mediana)	1	(0-12)
	Rankin ≤ 2	89,5%	
	Intervalo de tempo (media) entre evento e cirurgia	154	(9-423)
	Intervalo de tempo (media) entre a TC e cirurgia	5	(1-17)
Dados laboratoriais	PCR-us(>0,3)	29%	

Os intervalos de tempo (média) entre o ictus e a angiografia por tomografia, e, deste, até a realização da endarterectomia carotídea, foram de 154 dias (9 – 453) e 5 dias (1-17), respectivamente.

Na avaliação pré-operatória, a grande maioria dos pacientes era independentes (Rankin $\leq 2 = 89,5\%$), com média dos escores da escala de AVC do NIH de 2.

4.1 Acurácia da angiotomografia das artérias carótidas para avaliação dos componentes da placa aterosclerótica utilizando a classificação da AHA

Apesar de haver variações da classificação dos tipos de capa fibrosa entre a tomografia e a avaliação histológica, foi possível identificar, pela análise tomográfica da placa aterosclerótica, 5 dos 6 casos que apresentavam ruptura da capa fibrosa (Tabela 3). A hemorragia intraplaca esteve presente em 9 das placas ateroscleróticas avaliadas pela histologia, sendo que a tomografia detectou 7 destes casos. Já todos os 17 casos com calcificação foram detectados pela tomografia (Tabela 3). Em apenas 2 casos, a identificação da calcificação pela tomografia foram não concordantes com a histologia.

Tabela 3 - Descrição dos resultados observados na tomografia e na avaliação histológica

		Tomografia		Avaliação histológica	
		N	%	N	%
Tipo de capa fibrosa	Tipo I	8	42,1%	5	26,3%
	Tipo II	6	31,6%	8	42,1%
	Tipo III	5	26,3%	6	31,6%
	Total	19	100,0%	19	100,0%
Ruptura da capa fibrosa	Sem ruptura	14	73,7%	13	68,4%
	Ruptura	5	26,3%	6	31,6%
	Total	19	100,0%	19	100,0%
Hemorragia	Não	12	63,2%	10	52,6%
	Sim	7	36,8%	9	47,4%
	Total	19	100,0%	19	100,0%
Calcificação	Não	2	10,5%	2	10,5%
	Sim	17	89,5%	17	89,5%
	Total	19	100,0%	19	100,0%
Tipo de Placa	Tipo IV	4	21,1%	3	15,8%
	Tipo V	6	31,6%	5	26,3%
	Tipo VIA	4	21,1%	3	15,8%
	Tipo VIB	3	15,8%	5	26,3%
	Tipo VIC	1	5,3%	1	5,3%
	Tipo VB	1	5,3%	2	10,5%
	Total	19	100,0%	19	100,0%

continua

		conclusão			
		Tomografia		Avaliação histológica	
		N	%	N	%
Avaliação da placa	Não vulnerável	11	57,9%	10	52,6%
	Vulnerável	8	42,1%	9	47,4%
	Total	19	100,0%	19	100,0%

4.1.1 Capa fibrosa

Na identificação da ruptura da capa fibrosa, a avaliação tomográfica forneceu o mesmo resultado que a avaliação histológica em 18 dos 19 casos, uma acurácia de 94,7% (IC 95%: 94,2% a 95,3%) (Tabela 4). A sensibilidade da tomografia para detectar a ruptura da capa fibrosa foi de 83,3% (IC 95%: 78,8% a 87,9%) com especificidade e valor preditivo positivo de 100%, e valor preditivo negativo de 92,9% (IC 95%: 91,9% a 93,8%). Desta forma, concluímos que a tomografia apresenta boa acurácia na detecção da ruptura da capa fibrosa.

Tabela 4 - Capa fibrosa: Avaliação tomográfica x avaliação histológica

Tomografia - capa fibrosa		Avaliação histológica - capa fibrosa		Total
		Sem ruptura	Ruptura	
Sem ruptura	n	13	1	14
	%	68.4%	5.3%	73.7%
Ruptura	n	0	5	5
	%	0.0%	26.3%	26.3%
Total	n	13	6	19
	%	68.4%	31.6%	100.0%

Porcentagens descritas sobre o total de respostas. Células em destaque representam as concordâncias entre os métodos.

De forma descritiva, apresentamos na Tabela 5, o cruzamento dos tipos de capa fibrosa obtidos pelos dois métodos, identificamos que a avaliação tomográfica forneceu o mesmo resultado que a avaliação histológica em 10 dos 19 casos, uma acurácia de 52,6%. Dentre as discordâncias observadas, detectamos 3 casos classificados como Tipo II pela tomografia e como Tipo I pela avaliação histológica, 5 casos classificados como Tipo I pela tomografia e

como Tipo II pela avaliação histológica e 1 caso classificado como Tipo I pela tomografia e como Tipo III pela avaliação histológica (Tabela 5).

Tabela 5 - Tipos de capa fibrosa: Avaliação tomográfica x avaliação histológica

Tomografia - Tipo de capa fibrosa		Avaliação histológica - capa fibrosa			Total
		Tipo I	Tipo II	Tipo III	
Tipo I	n	2	5	1	8
	%	10,5%	26,3%	5,3%	42,1%
Tipo II	n	3	3	0	6
	%	15,8%	15,8%	0,0%	31,6%
Tipo III	n	0	0	5	5
	%	0,0%	0,0%	26,3%	26,3%
Total	n	5	8	6	19
	%	26,3%	42,1%	31,6%	100,0%

Porcentagens descritas sobre o total de respostas. Células em destaque representam as concordâncias entre os métodos.

4.1.2 Hemorragia

Na detecção de hemorragia, a avaliação tomográfica concordou com a avaliação histológica em 13 dos 19 casos, uma acurácia de 68,4% (IC 95%: 66,2% a 70,6%) (Tabela 6). A sensibilidade da tomografia para detectar a presença de hemorragia intraplaca foi de 55,6% (IC 95%: 50,2% a 60,9%) e a especificidade foi de 80,0% (IC 95%: 76,9% a 83,1%). O valor preditivo positivo e negativo foram, respectivamente, de 71,4% (IC 95%: 65,7% a 77,1%) e 66,7% (IC 95%: 63,0% a 70,3%). A acurácia foi de 68%, indicando evidência de moderada concordância entre os métodos.

Tabela 6 - Hemorragia: Avaliação tomográfica x avaliação histológica

Tomografia - Hemorragia		Avaliação histológica - Hemorragia		Total
		Não	Sim	
Não	n	8	4	12
	%	42,1%	21,1%	63,2%
Sim	n	2	5	7
	%	10,5%	26,3%	36,8%
Total	n	10	9	19
	%	52,6%	47,4%	100,0%

Porcentagens descritas sobre o total de respostas. Células em destaque representam as concordâncias entre os métodos.

4.1.3 Calcificação

Na identificação da calcificação, identificamos que a avaliação tomográfica forneceu o mesmo resultado que a avaliação histológica em 17 dos 19 casos (Tabela 7). A sensibilidade da tomografia para a calcificação foi 94,1% (IC 95%: 93,5% a 94,8%) e sua especificidade foi 50% (IC 95%: 25,5% a 74,5%). O valor preditivo positivo foi 94,1% (IC 95%: 93,5% a 94,8%), e o valor preditivo negativo 50% (IC 95%: 25,5% a 74,5%). A acurácia entre os métodos assume valor de 89,5% (IC 95%: 88,5% a 90,5%), indicando evidência de boa concordância entre os métodos.

Tabela 7 - Calcificação: Avaliação tomográfica x avaliação histológica

Tomografia - Calcificação		Avaliação histológica - Calcificação		Total
		Não	Sim	
Não	n	1	1	2
	%	5,3%	5,3%	10,5%
Sim	n	1	16	17
	%	5,3%	84,2%	89,5%
Total	n	2	17	19
	%	10,5%	89,5%	100,0%

Porcentagens descritas sobre o total de respostas. Células em destaque representam as concordâncias entre os métodos.

4.1.4 Tipo de placa aterosclerótica

Na identificação da vulnerabilidade da placa, identificamos que a avaliação tomográfica forneceu o mesmo resultado que a avaliação histológica em 16 dos 19 casos (Tabela 8). A sensibilidade da tomografia para a vulnerabilidade da placa foi 77,8% (IC 95%: 74,0% a 81,5%) e sua especificidade foi 90,0% (IC 95%: 88,2% a 91,8%). O valor preditivo positivo foi 87,5% (IC 95%: 84,8% a 90,2%), e o valor preditivo negativo 81,8% (IC 95%: 79,2% a 84,5%). A acurácia entre os métodos assume valor 84,2% (IC 95%: 82,8% a 85,6%), indicando boa concordância entre os métodos. Desta forma, concluímos que a tomografia apresenta um desempenho suficiente na detecção da placa vulnerável.

Tabela 8 - Tipo de placa: Avaliação tomográfica x avaliação histológica

Tomografia - placa		Avaliação histológica – placa		Total
		Não vulnerável	Vulnerável	
Não vulnerável	n	9	2	11
	%	47,4%	10,5%	57,9%
Vulnerável	n	1	7	8
	%	5,3%	36,8%	42,1%
Total	n	10	9	19
	%	52,6%	47,4%	100,0%

Porcentagens descritas sobre o total de respostas. Células em destaque representam as concordâncias entre os métodos.

De forma descritiva, apresentamos, na Tabela 9, o cruzamento dos tipos de placa obtidos pelos dois métodos, identificamos que a avaliação tomográfica forneceu o mesmo resultado que a avaliação histológica em 16 dos 19 casos, o que nos dá uma acurácia de 84,2% (Figuras 5 e 6). Dentre as discordâncias observadas, observamos 1 caso classificado como Tipo IV pela tomografia e como Tipo VIB pela avaliação histológica, 1 caso classificado como Tipo VA pela tomografia e como Tipo VIB pela avaliação histológica, e 1 caso classificado como Tipo VIA pela tomografia e como Tipo VB pela avaliação histológica.

Tabela 9 - Descritivo tipo de placa: Avaliação tomográfica x avaliação histológica

Tomografia - Tipo de Placa		Avaliação histológica - Tipo de Placa						Total
		Tipo IV	Tipo VA	Tipo VB	Tipo VIA	Tipo VIB	Tipo VIC	
Tipo IV	n	3	0	0	0	1	0	4
	%	15,8%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%	0,0%	21,1%
Tipo VA	n	0	5	0	0	1	0	6
	%	0,0%	26,3%	0,0%	0,0%	5,3%	0,0%	26,3%
Tipo VB	n	0	0	1	0	0	0	1
	%	0,0%	0,0%	5,3%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%
Tipo VIA	n	0	0	1	3	0	0	4
	%	0,0%	0,0%	5,3%	15,8%	0,0%	0,0%	21,1%
Tipo VIB	n	0	0	0	0	3	0	3
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	15,8%	0,0%	15,8%
Tipo VIC	n	0	0	0	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%	5,3%
Total	n	3	5	2	3	5	1	19
	%	15,8%	26,3%	10,5%	15,8%	21,1%	5,3%	100,0%

Porcentagens descritas sobre o total de respostas. Células em destaque representam as concordâncias entre os métodos.

Figura 5 - Placa aterosclerótica carotídea com centro lipídico infiltrado de células espumosas e de músculo liso, (estrela) coberta com capa fibrosa (seta) e pequenas calcificações (triângulos)

Figura 6 - Comparação da TC (A) com a histologia (B), mostrando placa aterosclerótica carotídea com centro lipídico infiltrado de células espumosas e de músculo liso, (estrela) coberta com capa fibrosa (seta) e pequenas calcificações (triângulos)

4.2 Avaliação da acurácia da PCR-us para o diagnóstico de placa carotídea vulnerável

Na identificação da vulnerabilidade da placa, a avaliação pelo PCR-us forneceu o mesmo resultado que a avaliação histológica em 11 dos 17 casos (Tabela 10). Para avaliação do PCR-us, foi considerado um total de 17 casos, pois 2 pacientes não colheram amostras para realização do exame. A sensibilidade da PCR-us para a vulnerabilidade da placa foi 44,4% (IC 95%: 39,1% a 49,8%) e sua especificidade foi 87,5% (IC 95%: 84,8% a 90,2%). O valor preditivo positivo foi 80,0% (IC 95%: 73,7% a 86,3%) e o valor preditivo negativo 58,3% (IC 95%: 54,4% a 62,3%). A acurácia entre os métodos foi 64,7% (IC 95%: 62,1% a 67,3%), indicando moderada concordância entre os métodos quanto à avaliação da vulnerabilidade da placa.

Tabela 10 - Avaliação PCR-us para diagnóstico de placa carotídea vulnerável

Avaliação da placa pelo PCR-us		Avaliação histológica – Vulnerabilidade da placa		Total
		Não vulnerável	Vulnerável	
Risco baixo/médio	n	7	5	12
	%	41,2%	29,4%	70,6%
Risco alto/muito alto	n	1	4	5
	%	5,9%	23,5%	29,4%
Total	n	8	9	17
	%	47,1%	52,9%	100,0%

Porcentagens descritas sobre o total de respostas. Células em destaque representam as concordâncias entre os métodos.

Avaliamos o desempenho do valor de PCR-us na predição de vulnerabilidade da placa avaliada histologicamente por uma curva ROC (Figura 7). Apesar do pequeno número de observações consideradas (17), a área sobre a curva foi de 0,674 (IC 95%: 0,411 a 0,936) nos evidencia moderado desempenho do PCR na predição de placa complicada.

Figura 7 - Curva ROC: Desempenho do valor de PCR-us na predição de complexidade da placa avaliada pela análise histológica.

4.3 Avaliação da acurácia da combinação de PCR-us e tomografia para o diagnóstico de placa carotídea vulnerável

Na avaliação conjunta entre tomografia e PCR, observamos 3 casos de placas consideradas vulneráveis pelos dois métodos. Os demais 14 casos avaliados conjuntamente foram classificados como não vulnerável. Na identificação da vulnerabilidade da placa, identificamos que a avaliação tomográfica combinada à PCR forneceu o mesmo resultado que a avaliação histológica em 11 dos 17 casos (Tabela 11). A sensibilidade da avaliação combinada para a vulnerabilidade da placa foi 33,3% (IC 95%: 28,5% a 38,2%), e sua especificidade e valor preditivo positivo foram 100%. O valor preditivo negativo foi 57,1% (IC 95%: 53,7% a 60,6%). A acurácia entre os métodos assume valor 64,7% (IC 95%: 62,1% a 67,3%), indicando concordância moderada entre os métodos e que a combinação não acrescenta melhora no desempenho de PCR ou da tomografia isolados na detecção da placa vulnerável.

Tabela 11 - Avaliação PCR-us e Tomografia para diagnóstico de placa carotídea vulnerável.

Tomografia + PCR -us placa		Avaliação histológica – Placa		Total
		Não vulnerável	Vulnerável	
Não vulnerável	n	8	6	14
	%	47,1%	35,3%	82,4%
Vulnerável	n	0	3	3
	%	0,0%	17,6%	17,6%
Total	n	8	9	17
	%	47,1%	52,9%	100,0%

Porcentagens descritas sobre o total de respostas. Células em destaque representam as concordâncias entre os métodos.

4.4 Dispersão da placa vulnerável durante o tempo de espera para cirurgia e relação com PCR-us de risco

Figura 8 - Dispersão do tipo de placa durante o tempo de espera para cirurgia e relação com PCR-us de risco

Para esta análise, consideramos a mensuração de PCR-us transformada logaritmicamente, com o intuito de tornar a distribuição de PCR-us compatível com a distribuição normal e possibilitar a utilização de modelos que pressupõem a normalidade.

Para avaliar a relação entre PCR-us e o tempo entre o evento e a cirurgia (chamado aqui apenas de tempo) de forma descritiva, construímos um gráfico de dispersão (Figura 8). Apesar do pequeno número de pontos no gráfico, observamos que não há indícios de relação entre PCR-us e tempo no grupo com placa vulnerável, e que há indícios de uma relação fraca entre PCR-us e tempo no grupo com placa não vulnerável.

Para avaliar inferencialmente a relação entre PCR-us e o tempo entre o evento e a cirurgia considerando a vulnerabilidade da placa, utilizamos um modelo linear normal considerando como variável resposta a mensuração de PCR-us transformada logaritmicamente, e como variáveis explicativas o tempo e a vulnerabilidade da placa de acordo com a avaliação histológica. A interação entre as variáveis explicativas representa a diferença entre a relação entre PCR-us e tempo nos diferentes grupos formados por vulnerabilidade da placa. O teste para o efeito de interação no modelo ajustado apresentou valor p 0,393, indicando que, neste estudo, não há evidências para se concluir que a relação entre PCR-us e tempo difira nos grupos com e sem vulnerabilidade da placa. Com isso, ajustamos um novo modelo linear normal desconsiderando o efeito de interação entre as variáveis, os resultados deste modelo estão na Tabela 12 e indicam que, neste estudo, não há evidências para se concluir que exista relação entre PCR-us e tempo (valor dep 0.232). Ressaltamos a fragilidade destes resultados devido ao pequeno número de observações, indicando que novos estudos com maior número de observações devem ser realizados para concretizar estas conclusões.

Tabela 12 - Estimativas do modelo ajustado

	Razão de médias	Intervalo de confiança 95%		p
		Limite inferior	Limite superior	
Constante	0,14	0,06	0,31	<0,001
Tempo entre o evento e a cirurgia (dias)	1,00	0,996	1,005	0,832
Placa vulnerável pela avaliação histológica	1,78	0,66	4,76	0,232

5 DISCUSSÃO

A doença aterosclerótica presente nas artérias carótidas é uma das causas mais importantes de AVC isquêmico no mundo. O risco de AVC nos pacientes com doença aterosclerótica carotídea sintomática é dependente do aumento da estenose luminal carotídea (NASCET, e ECST). Evidências recentes, no entanto, têm demonstrado que outras variáveis associadas à placa carotídea, além da estenose luminal, ajudam a prever quais serão aquelas associadas a um maior risco de embolia e eventos isquêmicos, em particular, nos pacientes com doença assintomática.

A composição da placa aterosclerótica carotídea em indivíduos submetidos à endarterectomia carotídea têm mudado com o passar do tempo, sendo menos frequente encontrar, atualmente, componentes que estão associados à instabilidade da placa (van Lammeren, 2014). Uma das possíveis explicações para este achado é o maior controle dos fatores de risco vascular durante as últimas décadas, particularmente observado nos países desenvolvidos (van Lammeren, 2014). No Brasil, e em países com similar grau de disparidade socioeconômica, como os países do BRICS, a presença de fatores de risco vascular é bem mais elevada, em especial, nas populações menos favorecidas economicamente (Massaro, 2006). O aumento da frequência dos fatores de risco vascular pode ser confirmado também em nossos pacientes que foram selecionados na Casa de Saúde Santa Marcelina, localizado na Zona Leste da capital paulista, uma região que apresenta uma grande disparidade socioeconômica e uma elevada taxa de mortalidade relacionada ao AVC (Massaro, 2006). A importância de se identificar a presença destes fatores de risco vascular em pacientes com doença carotídea é a ação que estes fatores têm na modificação da proporção de certos componentes da placa aterosclerótica (Menegazzo, 2015). A presença de trombo na superfície da placa aterosclerótica carotídea parece persistir por mais tempo depois dos sintomas isquêmicos em pacientes diabéticos, podendo contribuir para aumentar o risco de AVC isquêmico recorrente (Redgrave,

2008). Da mesma forma, o tratamento preventivo do AVC também pode modular as características e os componentes da placa aterosclerótica carotídea (Kang, 2004).

Recentemente, com o melhor controle e tratamento dos fatores de risco vascular, a indicação de endarterectomia carotídea em pacientes assintomáticos ficou mais selecionada devido à redução do risco de novos eventos isquêmicos, não devendo ser indicada apenas com base nos critérios de estenose arterial (Naylor, 2011; Hadar; LeFevre, 2014). Mesmo em pacientes sintomáticos com estenose carotídea moderada, pode haver diferentes riscos de eventos isquêmico, a depender das características histológicas da placa aterosclerótica (Kuster, 2013). O estudo CAPIAS avalia o papel da placa aterosclerótica carotídea não estenosante em pacientes com AVC isquêmico criptogênico (Bayer-Karpinska, 2013).

A grande maioria dos trabalhos que estudou as características histológicas da placa aterosclerótica carotídea foi realizada utilizando a RM. Estas características são baseadas em comparações com as análises histológicas das placas ateroscleróticas carotídeas e concentram seus esforços na identificação das placas ateroscleróticas consideradas vulneráveis, em especial, na presença de hemorragia. Estudos recentes discutiram a utilização destas observações na avaliação do risco de eventos isquêmicos (Takaya, 2006; Saam, 2013). No entanto, há uma complexidade de fatores técnicos, tanto para a realização como para a interpretação dos achados, que dificultam a implementação deste exame na prática clínica.

Já em estudos iniciais comparativos, a TC teve desempenho relativamente inferior em discriminar os tipos histológicos das placas carotídeas. Entretanto, trabalhos recentes têm demonstrado um aumento da capacidade deste método diferenciar placas com grande quantidade de tecido com baixa-atenuação em relação a calcificação (Gupta, 2014; 2015). Estes e outros componentes das placas ateroscleróticas vulneráveis, de acordo com a classificação histológica da American Heart Association, podem ser identificados pela TC (Trelles, 2013; Gupta, 2015). Nossos resultados confirmam a possibilidade de detectar placa aterosclerótica carotídea vulnerável com boa acurácia em relação aos achados histopatológicos e

integram a TC, um método de fácil acesso durante a fase aguda do AVC isquêmico e ataque isquêmico transitório ou na avaliação dos pacientes com doença carotídea assintomática, como um dos recursos para a seleção do indivíduo com elevado risco de evento isquêmico. A correlação direta entre os aspectos histológicos da placa carotídea avaliada pela anatomia patológica e os métodos de imagem não é consistente na literatura, e deve ser considerada como padrão-ouro (Lovett, 2004; 2005). Sem esta etapa inicial, os estudos clínicos subsequentes podem sofrer algum viés de interpretação, em especial, na detecção dos componentes que definem a placa vulnerável. O resultado é uma baixa qualidade e reprodutibilidade da metodologia utilizada na maioria dos estudos clínicos, como ficou demonstrado na revisão realizada por Lovett e colaboradores (2005).

Nosso estudo demonstrou que a TC é um método com boa acurácia, quando comparado à histologia, na identificação dos diversos componentes da placa aterosclerótica, como capa fibrosa, calcificação, além de ser útil na classificação dos tipos de placa aterosclerótica carotídea, segundo a classificação da American Heart Association. Foi possível ter uma excelente acurácia para a detecção ruptura da capa fibrosa, com resultados similares aos encontrados por outros autores tanto na comparação com tomografia (Wintermark, 2008) como por RM (Mitsumori, 2003). A hemorragia da placa carotídea quando avaliada pela TC apresenta uma sobreposição de densidades com o tecido conectivo e com o centro lipídico, que dificulta a adequada caracterização pelo método tomográfico, exceto nos casos com grandes hemorragias (Wintermark *et al.*, 2008). Estes dados justificam os achados do presente estudo, no qual foi demonstrada uma acurácia moderada para a detecção de hemorragia, enquanto a RM, utilizando sequências específicas, pode apresentar uma melhor acurácia para identificar este componente da placa vulnerável (Makris, 2015). Por outro lado, nossos achados confirmam a excelente acurácia para detecção de calcificações pela TC e componentes da placa vulnerável (de Weert, 2006; Gupta, 2015), que justificam o uso da TC na identificação de placa de pacientes com risco de eventos isquêmicos.

As imagens por RM apresentam resultados satisfatórios na quantificação de tecido fibroso e conteúdo lipídico, mas uma menor precisão para a identificação de calcificação. A TC, por outro lado, pode oferecer uma boa estimativa do volume de cálcio presente na placa, bem como identificar outros componente com boa acurácia, exceto a presença de hemorragia, em que a acurácia é moderada (de Weert, 2006; Wintermark, 2008; Gupta, 2015). A variação da acurácia para a identificação de componentes da placa aterosclerótica, que colaboram na classificação histológica desta placa, está presente em ambos os métodos, tanto na RM como na TC, desta forma, uma análise combinada pode ser benéfica para a quantificação exata de todos os componentes da placa aterosclerótica carotídea (Muhlenbruch, 2010; Gupta, 2015).

Estudos clínicos fazem uma correlação direta entre placa aterosclerótica carotídea vulnerável e aumento dos níveis séricos de PCR. Fatores como ulceração de placa podem aumentar a presença de marcadores inflamatórios. Nosso estudo demonstrou haver apenas uma concordância moderada entre PCR-us e placa vulnerável. A pequena amostra do nosso estudo limita a possibilidade de análise de possíveis fatores confundidores presentes na amostra. Apesar do intervalo de tempo ser fundamental para o risco de recorrência de AVC isquêmico, o presente estudo identificou uma porcentagem significativa de pacientes com placa carotídea vulnerável que tiveram um longo tempo de espera para a endarterectomia. A estabilização do processo de instabilidade da placa parece ser realizada mais precocemente após o AVC isquêmico, do que o observado em pacientes com ataque isquêmico transitório (Redgrave, 2006). Este achado pode explicar a persistência de placas vulneráveis por longo período após o ictus em nossos pacientes, já que a grande maioria destes apresentou, também, ataque isquêmico transitório ou AVC isquêmico com déficit neurológico leve (Escala de AVC do NIH ≤ 5).

Nosso estudo apresenta alguns fatores limitantes, entre eles, destacamos a reprodutibilidade dos nossos achados por meio da avaliação e comparação dos resultados com examinadores independentes. No entanto, esperamos validar nossos achados em estudos prospectivos utilizando a TC como método

auxiliar na identificação de pacientes com doença aterosclerótica carotídea e risco elevado de eventos isquêmicos.

Em conclusão, a acurácia da TC para avaliar a placa aterosclerótica carotídea é boa e poderá ser utilizada em estudos clínicos para caracterizar os principais componentes que determinam a vulnerabilidade da placa carotídea tanto na fase aguda do AVC isquêmico como também para selecionar novas estratégias de prevenção primária ou secundária do AVC isquêmico. Novos estudos são necessários para determinar a relação entre placa vulnerável e intervalo de tempo entre o ictus e a endarterectomia carotídea. O uso da PCR-us na identificação de pacientes com placa vulnerável não foi superior à TC. A análise combinada destes dois métodos não adicionou nenhum benefício.

A seleção das principais características histológicas e de biomarcadores específicos associados à vulnerabilidade da placa aterosclerótica carotídea poderá contribuir no futuro para a identificação de indivíduos com risco vascular de evento isquêmico. Assim sendo, os métodos diagnósticos não invasivos, principalmente os de imagem e de fácil acesso como a TC, terão um papel fundamental na seleção destes indivíduos que poderão se beneficiar de novas medidas preventivas.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Em pacientes com doença carotídea sintomática submetidos à endarterectomia carotídea, podemos concluir que:

- A TC é um método diagnóstico com boa acurácia, quando comparado à histologia, na identificação de ruptura de capa fibrosa, calcificação e para classificar os tipos de placa aterosclerótica carotídea, segundo a classificação da AHA. A detecção de placa vulnerável pela TC é possível e tem uma boa acurácia. No entanto, a TC tem uma concordância relativa com os achados histológicos para a identificação de hemorragia intraplaca;
- Os níveis séricos de PCR-us tem moderada acurácia para predizer o diagnóstico de placa carotídea vulnerável definida pela análise histológica;
- Não há incremento na acurácia para o diagnóstico de placa vulnerável, quando a TC e o PCR-us são associados;
- Não há relação entre placa vulnerável avaliada pela histologia, níveis de PCR-us, e tempo de espera entre o evento e a endarterectomia carotídea.

7 ANEXOS

7.1 Anexo A- Termo de consentimento livre e esclarecido.

Informações ao paciente ou responsável

Título do projeto

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PLACA CAROTÍDEA: UM NOVO MÉTODO. UMA COMPARAÇÃO COM A HISTOLOGIA.

Essas informações estão sendo fornecidas para que o Sr (a). decida se quer participar voluntariamente deste estudo.

Leia atentamente as informações aqui contidas, pedindo esclarecimentos sempre que surgirem dúvidas.

Uma das principais causas de Acidente Vascular Cerebral (AVC), ou derrame, é a presença de placas de gordura nas artérias carótidas, responsáveis por levar o sangue para o cérebro. Esta placa pode ser retirada, por cirurgia, evitando que o Sr (a) tenha novos derrames. Existe um exame, que se chama ressonância magnética, que pode fazer a análise dessa placa de gordura antes da cirurgia, dessa forma podemos conhecer a composição dela antes mesmo de ser retirada. Após retirada a placa de gordura de sua artéria, será levada para o laboratório Fleury, onde será feita a análise e comparada com o exame de ressonância que o Sr (a) realizou antes da cirurgia.

Este estudo visa apenas analisar as informações obtidas por estes exames, para compreender melhor a composição das placas gordurosas nas artérias carótidas.

Salientamos que a Tomografia computadorizada, é um exame indolor e, portanto, não se espera que o Sr (a). apresente qualquer desconforto. Durante esse exame é necessário a injeção do contraste iodado não iônico, que será realizado apenas após excluir contra indicações ao uso do contraste. Também não há necessidade de nenhum pagamento para realizar os exames. Esses exames serão realizados no Fleury unidade Paraíso, localizado a Rua Cincinato Braga, 282, São Paulo, SP.

Em qualquer etapa do estudo, o Sr (a). terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O principal investigador é a Dr. Gustavo W. Kuster, que pode ser encontrada no Hospital Santa Marcelina, ambulatório de Neurologia pelo telefone 6170. 6237. Se o Sr (a). tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Santa Marcelina, 177 , Itaquera, São Paulo, SP. Tel.: 6170. 6237; FAX.: 6524.9260

O Sr (a). tem total liberdade de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, e não será divulgada a identificação de nenhum paciente.

O Sr (a). terá o direito de ser informado sobre os resultados parciais das pesquisas, que sejam do conhecimento dos pesquisadores e sobre o resultado de seus exames.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Este termo de consentimento será feito em 2 vias: uma permanecerá em poder do pesquisador e a outra ficará com o Sr (a). Procure consultar este termo de consentimento sempre que tiver dúvidas quanto à pesquisa.

Termo de Consentimento livre e esclarecido

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PLACA CAROTÍDEA: UM NOVO MÉTODO. UMA COMPARAÇÃO COM A HISTOLOGIA**

Eu discuti com a Dr. Gustavo W. Kuster a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data ____ / ____ / ____
Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____
Assinatura da testemunha

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data ____ / ____ / ____
Assinatura do responsável pelo estudo

7.2 Anexo B- Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa – Casa de Saúde Santa Marcelina (CEP 91/09)

Comitê de Ética em Pesquisa - CSSM
Rua Santa Marcelina, 177 - CEP: 06270-070 - São Paulo - SP
Fone(011) 3070-9433 www.santamarcelina.org - comissoes@santamarcelina.org

CEP/CSSM Nº 0100
Folha de Rosto nº 300788
CAAE nº 0085.6.270-015.08

São Paulo, 04 de Fevereiro de 2010.

Ilmo. (a). Sr. (a).

Investigador (a) Principal: Gustavo Wruck Kuster

Ref.: Projeto de Pesquisa

Vimos por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Casa de Saúde Santa Marcelina – CSSM analisou e aprovou sem restrições em reunião realizada em 03/02/2010, o projeto de pesquisa intitulado: “Tomografia computadorizada de placa carotídea. Uma comparação com a histologia”.

Atenciosamente,

Dr. Adnan Naser
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - CSSM

Solicitamos que encaminhe os relatórios parciais e finais, bem como envie-nos possíveis emendas e novos termos de consentimento livre e esclarecido, notifique qualquer evento adverso sério ocorrido no centro e novas informações sobre a segurança/ toxicidade da medicação para que possamos fazer o devido acompanhamento deste estudo.

7.3 Anexo C- Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP: 059/10)

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 17 de Março de 2014, **APROVOU** o(s) **documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **059/10**, intitulado: **"TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PLACA CAROTÍDEA UMA COMPARAÇÃO COM A HISTOLOGIA."** apresentado pelo **DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA**.

- Solicitação de prorrogação de prazo até dezembro/2015
- Mudança de pesquisador responsável para Dr. Ayrton Roberto Massaro

Pesquisador (a) Responsável: **Milberto Scalf**

CEP-FMUSP, 17 de Março de 2014

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br

- 7.4 Anexo D- Aceite do primeiro abstract apresentado, mostrando o resultado com 10 pacientes. *European Stroke Conference/2010.*

XIX. European Stroke Conference

25 - 28 May 2010

To : gwkuster@hotmail.com

Dear Mr./Mrs./MD/DR/Prof Kuster

Congratulations on a successful abstract submission! We are pleased to inform you that your abstract entitled:

AID 411 Does carotid plaque CT-imaging reflect the AHA histological classification in symptomatic patients with carotid atherosclerotic disease?

has been accepted by the Programme Committee for poster presentation after anonymous rating by four members of the Scientific Committee.

7.5 Anexo E - Artigo completo publicado em periódico internacional, que exemplifica e levanta a hipótese de placa complicada na fisiopatogenia do AVC isquêmico relacionado à doença carotídea sintomática

Vol.2, No.8, 470-472 (2013)
<http://dx.doi.org/10.4236/crm.2013.28124>

Case Reports in Clinical Medicine

Is angiography still the best method to stratify stroke risk in symptomatic atherosclerotic carotid plaque?

Gustavo W. Kuster^{1*}, A. J. Da Rocha², A. S. F. Silva², R. A. Valiente³, M. S. G. Rocha³,
 A. R. Massaro⁴

¹Division of Neurology, São Paulo University, São Paulo, Brazil; *Corresponding Author: gwkuster@hotmail.com

²Department of Radiology and Pathology, Fleury Institute, São Paulo, Brazil

³Division of Neurology, Santa Marcelina Hospital, São Paulo, Brazil

⁴São Paulo University, São Paulo, Brazil

Received 20 June 2013; revised 18 July 2013; accepted 25 August 2013

Copyright © 2013 Gustavo W. Kuster *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT

The degree of vessel lumen narrowing is an independent predictor of ischemic stroke. New developments in carotid plaque morphology imaging (MR, CT), may bring new insights to the relationship between carotid atherosclerotic disease and stroke risk. Our aim is to review the stroke risk in a symptomatic patient with moderate carotid stenosis by CT imaging and histopathology. A 72-year-old patient with low ABCD2 scores TIA and moderate left internal carotid stenosis (50% by carotid ultrasound), was discharged with an optimized medical therapy. Four months later, he presented an ischemic stroke in the left frontal area. Carotid angiography showed a 60% stenosis in the left internal carotid artery with a regular surface. CT plaque imaging detected a thin fibrous cap with calcification and an intraplaque hemorrhage (high-risk plaque). These findings were confirmed in the histopathological study of the atherosclerotic plaque performed after the endarterectomy. After 1 year of follow-up, the patient returned independently to his daily activities. We propose, in this study, the inclusion of noninvasive plaque imaging in the evaluation of acute TIA with moderate carotid stenosis to better select patients with higher risk of stroke recurrence.

Keywords: Carotid Atherosclerotic Plaque; CT; Plaque Classification

1. INTRODUCTION

Carotid atherosclerotic plaque has been identified

since our ancient ancestors and some in the recent modern era have been evaluated to the prevention of catastrophic stroke [1]. The report from North America Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) in 1991 has stimulated new interest in carotid stenosis and confirmed angiography as a gold standard method to stratify symptomatic patients to endarterectomy [2].

The degree of vessel lumen narrowing is an independent predictor of ischemic stroke, particularly in symptomatic patients with severe carotid stenosis (70%). Carotid endarterectomy is also associated with a moderate stroke risk reduction in patients with symptomatic moderate carotid stenosis (50% - 69%). However, treatment decisions in these cases should be also considered as other important issues including an exceptional surgical skill [3]. In addition, optimal medical treatment has been improved and becomes a topic of equal importance for managing carotid disease, especially in those patients with asymptomatic atherosclerotic plaque [4].

New developments in carotid plaque morphology imaging, particularly MR or CT, may bring new insights to the relationship between carotid atherosclerotic disease and stroke risk [5,6].

Our aim is to review the stroke risk in a symptomatic patient with moderate carotid stenosis according to the plaque surface morphology and the degree of stenosis on carotid angiography and to compare the carotid plaque morphology classification obtained by CT imaging and histopathology.

2. CASE

A 72-year-old previously hypertensive patient arrived at emergency department with a sudden onset of right sided weakness lasting 10 minutes. He was evaluated using the TIA assessment protocol and obtained a low

ABCD2 score. The only remarkable finding was a proximal moderate left internal carotid stenosis (50%) detected by the carotid ultrasound examination. He was discharged and referred to the neurological outpatient clinic with an optimized medical therapy.

Four month later, he presented a recurrence of similar symptoms without a complete recovery (NIHSS = 2) and arrived at hospital outside of the therapeutic window for reperfusion. Brain MRI demonstrated an ischemic stroke lesion in the corona radiata and frontal cortex visible in the FLAIR and T2-weighted imaging. Carotid angiography showed a 60% stenosis in the left proximal internal carotid artery with a regular surface (Figure 1(A)). CT plaque imaging (Figure 1(B)) detected a thin fibrous cap with calcification and an intraplaque hemorrhage (Figure 1(C)) classified as a high-risk plaque according to the American Heart Association plaque classification [7]. These findings were confirmed in the histopathological study of the atherosclerotic plaque (Figure 1(D)) performed after the endarterectomy. After 1 year of follow-up, the patient returned independently to his daily activities (modified Rankin score = 1).

3. DISCUSSION

Carotid ultrasound is usually the first line examination to evaluate carotid disease in patients with TIA and

detects a stenosis degree in the lower limit of the range (50%) for a clinical decision in favor of carotid endarterectomy in our patients.

Carotid angiography performed in the recurrent ischemic event did not significantly add new information. We hypothesized that the stenosis grade obtained (60%) might have changed during the interval between the two ischemic events due to dynamic modification in the structure and have turned into a high risk plaque. CT plaque imaging identified features beyond luminal stenosis or plaque surface and represented a new non-invasive imaging technique that might reliably assess plaque vulnerability in symptomatic carotid disease patients presenting with an acute ischemic event. Based on histological American Heart Association criteria, the classification allows categorization of carotid plaques noninvasively into distinct lesion types (I-VIII). Atherosclerotic plaques that are prone to rupture owing to their intrinsic composition such as a large lipid core, thin fibrous cap and intraplaque hemorrhage are associated with subsequent thromboembolic ischemic events as occurred in our patients.

CT plaque imaging classification worked less well for classifying lipid-rich necrotic cores and hemorrhage, probably because the range of densities associated with these components overlapped with the densities associated with connective tissue, but they showed a good correlation with histological classification when only large lipid core and large hemorrhage are considered [5]. On the other hand, MRI has also some limitations in the acute stroke evaluation and needs a specific phased-array surface coil for plaque examination [6].

Timing of carotid endarterectomy after an ischemic event may largely influence outcome. Therefore, we propose the inclusion of noninvasive CT plaque imaging in the evaluation of acute TIA with moderate carotid stenosis to better select patients with higher risk of stroke recurrence.

REFERENCES

- [1] Allam, A.H., Thompson, R.C., Wann, L.S., et al. (2011) Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies; the Horus study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4, 315-327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.02.002>
- [2] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 325, 445-453. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>
- [3] Barnett, J.J.M., Taylor, D.W., Eliasziw, M., et al. (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 339, 1415-1425.

Figure 1. (A) Digital Subtraction Angiography with 60% bulb carotid stenosis, according NASCET criteria, and regular surface (arrow). (B,C) Contrast CT carotid plaque imaging with a thin fibrous cap (green), calcification (blue), rich lipid necrotic core (yellow) and intraplaque hemorrhage (red). (D) Histological sample (HE, x400) of post endarterectomy carotid plaque confirming hemorrhage (arrow).

- <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199811123392002>
- [4] Marquadt, L., Geraghty, O.C., Mehta, Z. and Rothwell, P.M. (2010) Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: A prospective, population-based study. *Stroke*, **41**, e11-e17. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.561837>
 - [5] Wintermark, M., Jawadi, S.S., Rapp, J.H., et al. (2008) High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *American Journal of Neuroradiology*, **29**, 875-882. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A0950>
 - [6] Saam, T., Cai, J., Ma, L., Cai, Y.Q., et al. (2006) Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic plaques features with *in vivo* MR imaging. *Radiology*, **20**, 464-472. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2402050390>
 - [7] Stary, H.C., Chandler, A.B. and Dinsmore, R.E., American Heart Association (1995) A definition types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis. *Circulation*, **92**, 1355-1374. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355>

- 7.6 Anexo F- Aceite do abstract do trabalho com 19 casos. *European Stroke Conference/2014.*

23. European Stroke Conference

6 - 9 May 2014

To: gwkuster@hotmail.com

Dear MD/DR/Prof KUSTER

Congratulations on a successful abstract submission! We are pleased to inform you that your abstract entitled:

AID 1364 Vulnerable carotid atherosclerotic plaque evaluated by CT angiography is not related to timing of the carotid endarterectomy after stroke.

has been accepted by the Programme Committee for the new e-poster presentation after anonymous rating by several members of the Scientific Committee.

7.7 Anexo G - Descrição dos pacientes quanto às variáveis qualitativas.

		N	%
Sexo	Masculino	9	47,4%
	Feminino	10	52,6%
	Total	19	100,0%
Rankin	0	4	21,1
	1	7	36,8
	2	6	31,6
	3	2	10,5
	Total	19	100,0
PCR (categorias de risco)	<0,1: Baixo	4	23,5%
	$\geq 0,1$ e $\leq 0,3$: Médio	8	47,1%
	$> 0,3$ e $< 1,0$: Alto	5	29,4%
	$\geq 1,0$: Muito alto	0	0,0%
	Total	17	100,0%
Alto risco pelo PCR	Não	12	70,6%
	Sim	5	29,4%
	Total	17	100,0%

7.8 Anexo H - Descrição dos pacientes quanto às variáveis quantitativas.

	Média	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	Desvio padrão	N
Idade (anos)	64	44	60	65	69	83	9	19
Tempo de Acompanhamento <i>follow-up</i> (meses)	9	6	8	9	12	12	2	19
Tempo entre a tomografia e a cirurgia (dias)	5	1	3	4	6	17	4	19
Tempo entre o evento e a tomografia (dias)	149	7	57	130	223	420	113	19
Tempo entre o evento e a cirurgia (dias)	154	9	58	135	226	423	114	19
NIHSS	2	0	0	1	3	12	3	19
PCR	0.27	0.03	0.15	0.21	0.38	0.90	0.22	17

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial, TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*.1993;24:35-41.
2. Allam AH, Thompson RC, Wann LS, Miyamoto MI, Nur el-Din Ael-H, El-Maksoud GA, Al-TohamySoliman M, Badr I, El-RahmanAmer HA, Sutherland ML, Sutherland JD, Thomas GS. Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: the Horus Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:315-27.
3. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1991. p. 403-7.
4. Akyildiz AC, Speelman L, Gijzen F. Mechanical properties of human atherosclerotic intima tissue. *J Biomech*.2014;47:773-83.
5. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276:618-32.
6. Bayer-Karpinska A, Schwarz F, Wollenweber FA, Poppert H, Boeckh-Behrens T, Becker A, et al. The carotid plaque imaging in acute stroke (CAPIAS) study: protocol and initial baseline data. *BMC Neurol*. 2013;13:201.
7. Bussab WOE, Morettin PA. *Estatística básica*.5a ed. São Paulo: Saraiva; 2007.
8. Byrnes KR, Ross CB. The current role of carotid duplex ultrasonography in the management of carotid atherosclerosis: foundations and advances. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:187872.
9. Chapman CM, Beilby JP, McQuillan BM. Monocytecount, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2004;35:1619-24.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HL, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1300.

11. Chroinin DN, Marnane M, Akijian L, Merwick A, Fallon E, Horgan G, et al. Serum lipids associated with inflammation-related PET-FDG uptake in symptomatic carotid plaque. *Neurology*. 2014;82:1693-99.
12. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J*. 1988;60:459-64.
13. De WeertTT, Cretier S, Groen HC, Homburg P, Cakir H, Wentzel JJ, et al. Atherosclerotic plaque surface morphology in the carotid bifurcation assessed with multidetector computed tomography angiography. *Stroke*. 2009;40:1334-40.
14. De WeertTT, Ouhlous M, Meijering E, Zondervan PE, Hendriks JM, van Sambeek MR, Dippel DW, van der Lugt A. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2366-72.
15. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke*. 2005;36:1316-29.
16. Ding S, Zhang M, Zhao Y, Chen W, Yao G, Zhang C, et al. The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *Am J Med Sci*. 2008;336:27-31.
17. Estol C. Dr C. Miller Fisher and the history of carotid artery disease. *Stroke*. 1996;27:559-66.
18. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354-63.
19. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, Cosgrove M, Toole JP, Barnett HJ, Norris J. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke*. 2005;36:253-7.
20. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999;145:33-43.
21. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-54.

22. Gao T, He X, Yu W, Zhang Z, Wang Y. Atherosclerotic plaque pathohistology and classification with high-resolution MRI. *Neurol Res.* 2011;33:325-30.
23. Gavin JR. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2003;26:3160-7.
24. Gladstone DJ, Oh J, Fang J, Lindsay P, Tu JV, Silver FL, et al. Urgency of Carotid Endarterectomy for Secondary Stroke Prevention: Results From the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke.* 2009;40:2776-82.
25. Gronholdt ML. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2-13.
26. Gupta A, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Mangla A, Dunning A, Marshall RS, Sanelli PC. Evaluation of computed tomography angiography plaque thickness measurements in high-grade carotid artery stenosis. *Stroke.* 2014;45:740-745.
27. Gupta A, Baradaran J, Mtui EE, Kamel H, Pandya A, Giambrone A, Iadecola C, Sanelli PC. Detection of symptomatic carotid plaque using source data from MR and CT angiography: a correlative study. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39:151-161.
28. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, Lau J, Kitsios GD, Dahabreh IJ. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the desing of future studies. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38:163-173.
29. Hiyama T, Tanaka T, Endo S, Komine K, Kudo T, Kobayashi H, Shiokawa Y. Angiogenesis in atherosclerotic plaque obtained from carotid endarterectomy: association between symptomatology and plaque morphology. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50:1056-61.
30. Ibrahimi P, Jashari F, Nicoll R, Bajraktari G, Wester P, Henein MY. Coronary and carotid atherosclerosis: how useful is the imaging? *Atherosclerosis.* 2013;231(2):323-33.
31. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah AS, Calvert PA, Craighead FH, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet.* 2014;383(9918):705-13.
32. Kang S. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2004;177:433-442.

33. Koelemay MJW, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic Review of Computed Tomography Angiography for Assessment of Carotid Artery Disease. *Stroke*. 2004;35:2306-12.
34. Krupinski J, Turu MM, Martínez-González J. Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated non-complicated) human carotid artery plaques. *Stroke*. 2006;37:1200-4.
35. Krupinski J, Turu MT, Slevin M, Martínez-González J. Carotid plaque, stroke pathogenesis, and CRP: Treatment of ischemic stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2008;10(1):25-30.
36. KusterGW, Da Rocha AJ, Silva ASF, Valiente RA, Rocha MSG, Massaro AR. Is angiography still the best method to stratify stroke risk in symptomatic atherosclerotic carotid plaque? *Case Reports in Clinical Medicine*. 2013;2(8):470-2.
37. LeFebvre ML. US Preventive Services Task Force: Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:356-62.
38. Li ZY, Howarth SP, Tang T, Gillard JH. How critical is fibrous cap thickness to carotid plaque stability? A flow-plaque interaction model. *Stroke*. 2006;37:1195-9.
39. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
40. Lovett JK, Gallagher PJ, Hands LJ, Walton J, Rothwell PM. Histological correlates of carotid plaque surface morphology on lumen contrast imaging. *Circulation*. 2004;110:2190-7.
41. Lovett JK, Redgrave JN, Rothwell PM. A critical appraisal of the performance, reporting, and interpretation of studies comparing carotid plaque imaging with histology. *Stroke*. 2005;36:1091-7.
42. Makris GC, Teng Z, Patterson AJ, Lin JM, Young V, Graves MJ, Gillard JH. Advances in MRI for the evaluation of carotid atherosclerosis. *Br J Radiol*. 2015 Epub ahead of print.
43. Malaud E, Merle D, Piquer D, Molina L, Salvétat N, Rubrecht L, et al. Local carotid atherosclerotic plaque proteins for the identification of circulating biomarkers in coronary patients. *Atherosclerosis*. 2014;233:551-8.
44. Marnane M, Merwick A, Sheehan OC, Hannon N, Foran P, Grant T, et al. Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann Neurol*. 2012;71:709-18.
45. Massaro AR. Stroke in Brazil. A South America perspective. *Int J Stroke*. 2006;1:113-5.

46. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of Ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87:119-28.
47. Menegazzo L. Diabetes modifies the relationship among carotid plaque calcification, composition and inflammation. *Atherosclerosis*. 2015;242:533-8.
48. Mitsumori LM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Kerwin WS, Cai J, Yuan C. In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques. *J Magn Res Imaging*. 2003;17:410-20.
49. Mofidi R, Crotty TB, McCarthy P, Sheehan SJ, Mehigan D, Keavey TV. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br J Surg*. 2001;88:945-50.
50. Moniz E. L'encephalographie arterielle, son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales. *Rev Neurol*. 1927;2:72-90.
51. Mono ML, Karameshev A, Slotboom J, Remonda L, Galimanis A, Jung S, et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:343-50.
52. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimo-medial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105:2504-11.
53. Muhlenbruch G, Das M, Mommertz G, Schaaf M, Langer S, Mahnken AH, et al. Comparison of dual-source CT angiography and MR angiography in preoperative evaluation of intra- and extracranial vessels: a pilot study. *Eur Radiol*. 2010;20:469-76.
54. Myers GL, Christenson RHM, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2009;55:378-84.
55. Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9:116-24.
56. Nascet investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. *Stroke*. 1991 Jun;22(6):816-7.

57. National Institute of Health. Clinical Guidelines on detection, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults- the evidence report. *Obesity Res.* 1998;6: 64-71.
58. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke.* 2005;36:2764-72.
59. Nonent M, Serfaty JM, Nighoghossian N, Rouhart F, Derex L, Rotaru C and for the CARMEDAS Study Group. Concordance Rate Differences of 3 Noninvasive Imaging Techniques to Measure Carotid Stenting in Clinical Routine Practice: Results of the CARMEDAS Multicenter Study. *Stroke.* 2004;35:682-6.
60. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445-53.
61. Qiao Y, Etesami M, Malhotra S. Identification of intraplaque hemorrhage on MR angiography images: a comparison of contrast-enhanced mask and time-of-flight techniques. *AJNR.* 2011;32:454-9.
62. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351:1379-1387.
63. Redgrave JN, Lovett JK, Gallgher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation.* 2006;113:2320-8.
64. Redgrave JN, Lovett JK, Syed AB, Rothwell PM. Histological features of symptomatic carotid plaques in patients with impaired glucose tolerance and diabetes (Oxford Plaque Study). *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:79-86.
65. Rocha MS, Almeida AC, Abath Neto O, Porto MPR, Brucki SMD. Impact of stroke unit in a public hospital on length of hospitalization and rate of early mortality of ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71:774-9.
66. Romero JM, Babiarz LS, Forero P, Murphy EK, Schaefer PW, Gonzalez G, Lev MH. Arterial wall enhancement overlying carotid plaque on CT angiography correlates with symptoms in patients with high grad stenosis. *Stroke.* 2009;40:00-3.
67. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. Re-analysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke.* 2003;34:514-23.
68. Saam T, Cai J, Ma L, Cai YQ, Ferguson MS, Polissar NL, et al. Comparision of Symptomatic and Asymptomatic Atherosclerotic Plaque Features with in vivo MR imaging. *Radiology.* 2006;20(6):464-72.

69. Saam T, Hetterich H, Hoffmann V, Yuan C, Dichgans M, Poppert H, et al. Meta-analysis and systemic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1081-91.
70. Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilabert R, Núñez I, de la Torre R, Corella D, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: a sub study of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(2):439-45.
71. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis. Can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:98-105.
72. Shalhoub J, Monaco C, Owen DR, Gauthier T, Thapar A, Leen EL, Davies AH. Late-phase contrast-enhanced ultrasound reflects biological features of instability in human carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42:3634-6.
73. Spence JD. Carotid plaque measurement is superior to IMT. Invited editorial comment on: Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery is. disease events: a meta-analysis – Inaba Y, Chen HA, Bergmann SR. *Atherosclerosis*. 2012;220:34-5.
74. Spence JD. Measurement of carotid plaque burden. *JAMA Neurol* 2015 epub ahead of print.
75. Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-74.
76. Stry HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:2462-78.
77. Study Group on the Classification of Atherosclerotic Lesions. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1958;57:1-20.
78. Takaya N, Yan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI - initial results. *Stroke*. 2006;37:818-23.
79. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.

80. Trelles M, Eberhardt KM, Bucholz M, Schindler A, Bayer-Karpinska A, Dichgans M, et al. CTA for screening of complicated atherosclerotic carotid plaque – American Heart Association type VI lesion as defined by MRI. *Am J Neuroradiol*. 2013;34:2331-7.
81. U-King-Im JM, Fox AJ, Aviv RI, Howard P, Yeung R, Moody AR, Symons SP. Characterization of carotid plaque hemorrhage: a CT angiography and MR intraplaque hemorrhage study. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1623-9.
82. Van den Oord SC, Van der Burg J, Akkus Z, Bosch JG, van Domburg RT, Sijbrands EJ, et al. Impact of gender on the density of intraplaque neovascularization: a quantitative contrast-enhanced ultrasound study. *Atherosclerosis*. 2014;233:461-6.
83. Van der Meer IM, De Maat MP, Hak AE. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2002;33:2750-5.
84. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36-44.
85. Van Lammeren GW, van den Ruijter HM, Vrijenijhoek JEP, van der Laan SW, Velema E, de Vries JP, et al. Time-dependent changes in atherosclerotic plaque composition in patients undergoing carotid surgery. *Circulation*. 2014;129:2269-76.
86. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, Tihan T, Tong E, Glidden DV, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:875-82.
87. Zeb I, Li D, Nasir K, Malpeso J, Sato T, Harigaya H, Hara T, et al. Effect of statin treatment on coronary plaque progression - a serial coronary CT angiography study. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):198-204.
88. Zhao X, Zhao Q, Chu B, Yang Y, Li F, Zhou XH, et al. Prevalence of compositional features in subclinical carotid atherosclerosis determined by high-resolution magnetic resonance imaging in chinese patients with coronary artery disease. *Stroke*. 2010;41(6):1157-62.
89. Zwiebel, WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations, and indications. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158:29.