

AVANÇOS NA PATOLOGIA DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

MARIA DE LOURDES HIGUCHI, PAULO SAMPAIO GUTIERREZ

Laboratório de Anatomia Patológica — Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — CEP 05403-001 — São Paulo — SP

O aspecto que mais vem sendo discutido nos últimos anos, com respeito à aterosclerose coronária, é o de procurar a caracterização das placas vulneráveis, com potencial para desencadear trombose e, conseqüentemente, as síndromes coronárias agudas. Os dados até hoje acumulados indicam que, na maior parte dos casos: são placas que sofreram ruptura; têm área maior, mas muitas vezes estão associadas a dilatação local da artéria coronária (remodelamento positivo), o que pode atenuar seu efeito em termos de obstrução da luz arterial; têm grande centro ateromatoso; e demonstram grande componente de células inflamatórias dentro delas. A inflamação está presente, também, na média e na adventícia, caracterizando uma pan-arterite nos segmentos de placa rota trombosados associados a infarto do miocárdio. Nesses segmentos, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* estão em grande quantidade e podem ser fatores indutores dessa inflamação e estar relacionados à ruptura das placas. Há certa proporção de casos em que a trombose acontece mesmo sem haver ruptura da placa. Não estão ainda bem descritas as características dessas lesões.

Palavras-chave: infecção, arteriosclerose, infarto do miocárdio.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:694-704)

RSCESP (72594)-1260

INTRODUÇÃO

Quase toda a caracterização morfológica da aterosclerose, bem como as principais hipóteses sobre sua patogenia, datam do fim do século XIX e do começo do século XX. Os avanços dos últimos anos representam, até certo ponto, uma retomada da teoria de Virchow⁽¹⁾, que considerava a aterosclerose uma doença inflamatória, mas com melhor compreensão dos mecanismos envolvidos, especialmente na trombose secundária às lesões ateroscleróticas.

Houve, nos últimos anos, grandes avanços sobre esse conceito, principalmente após a identificação de que o infarto agudo do miocárdio e a angina instável ocorrem, na maioria das vezes, porque a placa de aterosclerose se instabiliza, rompe e trombosa⁽²⁻⁴⁾. Conhecer a morfologia da placa instável significa poder entender

melhor por que isso acontece e, principalmente, favorecer a identificação precoce desse fenômeno, que pode prevenir a trombose e suas conseqüências, em especial o infarto do miocárdio, que ainda é uma das grandes causas de mortalidade em todo o mundo. Temos estudado as características histológicas em dois grupos de segmentos de artérias coronárias: grupo A, placas de aterosclerose rotas e trombosadas que causaram infarto agudo do miocárdio fatal, e grupo B, placas de ateroma que não haviam rompido, dos mesmos indivíduos, e que apresentavam porcentagem de obstrução semelhante. Pudemos identificar novas características que estão mais freqüentemente associadas com vulnerabilidade da placa. Procuramos analisar o tamanho absoluto da placa, seu conteúdo, o remodelamento do vaso, a inflamação da placa e da adventícia, e agentes infecciosos. Algumas

conclusões dessa série de trabalhos serão descritas a seguir, dentro do contexto atual do conhecimento existente.

PLACA ATEROSCLERÓTICA

As lesões ateroscleróticas catalogadas como placas (Fig. 1) surgem principalmente a partir da segunda década de vida, após vários anos de evolução da doença. São formadas por um centro acelular de lípidos e restos necróticos, circundado por células xantomatosas (células que englobaram grandes quantidades de gordura, correspondendo a macrófagos e, em menor grau, a células musculares lisas), e, mais

externamente, pela chamada capa fibrosa constituída de fibras musculares lisas e tecido conjuntivo fibroso. Pode ainda haver vasos neoformados, infiltrado inflamatório linfo-histiocitário e deposição de cálcio no centro lipídico-necrótico, em quantidade variável de placa para placa e de indivíduo para indivíduo.

A placa aterosclerótica pode crescer tanto por depósito progressivo de um ou mais de seus componentes como por incorporação de trombo mural (Fig. 1). Um aspecto novo, e que será abordado em detalhes neste artigo, é o remodelamento vascular, que influencia diretamente o grau de obstrução da luz. Ou seja, se o vaso se expande, a presença de uma grande placa



Figura 1. Corte transversal de artéria coronária humana com placa aterosclerótica. A área delimitada em verde corresponde ao centro necrótico, rodeado pela capa fibrosa. A área delineada em amarelo corresponde ao crescimento da placa por incorporação de trombo. (Movat, aumento de 2,5 vezes.)

de ateroma pode não causar grande obstrução da luz. O contrário também ocorre: numa eventual retração da parede (remodelamento negativo), uma pequena placa pode levar a grave obstrução, o que ocorre geralmente na placa estável, como será discutido adiante.

INSTABILIDADE DA PLACA E DESENCADEAMENTO DA TROMBOSE

Embora haja uma imensa gama de variação, admite-se que a angina estável e a doença isquêmica crônica do coração estejam mais relacionadas à diminuição do fluxo sanguíneo decorrente da obstrução aterosclerótica por si; a angina instável seria, em geral, conseqüente à trombose não-oclusiva; e o infarto transmural, à trombose oclusiva de um ramo coronário. A ruptura da placa é o grande fator responsável pela trombose, por causar grande exposição do sangue aos fatores pró-coagulantes existentes abaixo do endotélio. O que se vem procurando esclarecer são os fatores ligados ao porquê da ocorrência de ruptura de uma placa específica dentre uma série delas existentes no indivíduo.

DILATAÇÃO DA ARTÉRIA CORONÁRIA NO LOCAL DA TROMBOSE

Classicamente considerava-se que as lesões mais graves do ponto de vista de obstrução eram mais propensas a ter trombose. A hipótese explicativa era a de que a estase do fluxo sanguíneo e sua turbulência, que daria maior pressão sobre o revestimento endotelial com risco de danificá-lo, seriam fatores pró-coagulantes. Essa idéia passou a ser desafiada a partir dos trabalhos de Ambrose e colaboradores^(5,6), que demonstraram, por meio de cineangiocoronariografias, que as lesões preexistentes em locais de trombose determinavam obstrução moderada^(5,6).

Criou-se também a hipótese de que as lesões mais obstrutivas seriam talvez mais antigas e fibróticas, e as placas levando a obstrução apenas moderada estariam em fases mais iniciais do processo e conteriam mais gordura. No entanto, a maior parte dos estudos que envolvem reconhecimento microscópico das lesões em cortes transversais das coronárias continua mostrando que a trombose atinge em geral áreas de obstrução aterosclerótica grave. Para explicar essa discrepância, deve-se considerar que

a cineangiografia detecta apenas a luz⁽⁷⁾. O remodelamento arterial pode mascarar a avaliação do tamanho da placa — a estenose pode ser proporcionalmente grande, mas a luz pode ter diminuído menos, se o diâmetro total crescer. Além disso, o estudo hemodinâmico reflete uma visão unidimensional, comparativa, entre o diâmetro numa região normal da artéria (que, muitas vezes, ao estudo histopatológico, já tem obstrução leve) com o de outro segmento, estenosado. A visão transversal permite a comparação não entre diâmetros, mas entre áreas, ou seja, a diminuição se dá no raio ao quadrado.

Publicações recentes de trabalhos que utilizaram o ultra-som demonstraram que diferentes remodelamentos vasculares estão associados a diferentes composições de placa e apresentações clínicas. O remodelamento positivo esteve associado a placas vulneráveis e remodelamento negativo a placas estáveis⁽⁸⁻¹¹⁾. Outros trabalhos em patologia confirmam o dado de que placas vulneráveis estão associadas com remodelamento positivo.⁽¹²⁾

Em nossos estudos⁽¹³⁾, verificamos que placas de aterosclerose rotas e trombosadas que levaram a infarto agudo do miocárdio estavam, em geral, associadas a remodelamento positivo. Placas estáveis com o mesmo grau de obstrução não apresentavam remodelamento ou até tinham remodelamento negativo. O remodelamento positivo foi definido como área transversal do vaso superior a 105% da área do segmento situado 1 cm proximalmente à aorta, e remodelamento negativo quando a área é < 95% que a do centímetro distal. O grupo A teve 70% de remodelamento positivo e o grupo B, 31%. O remodelamento negativo ocorreu em 19% no grupo B e em somente 3% no grupo A.

A Figura 2 exemplifica a placa rota de um paciente que faleceu de infarto agudo do miocárdio apresentando remodelamento positivo.

COMPOSIÇÃO DAS PLACAS ATEROSCLERÓTIAS INSTÁVEIS

Ao se constatar a importância da ruptura das placas na trombose e com a concepção de que isso teria lugar em áreas com obstrução moderada, passou-se a valorizar mais a composição das lesões: seriam mais vulneráveis aquelas com maior conteúdo de gordura, e as com pouca gordura e mais fibrose seriam mais resistentes, responsáveis, talvez, por angina estável,

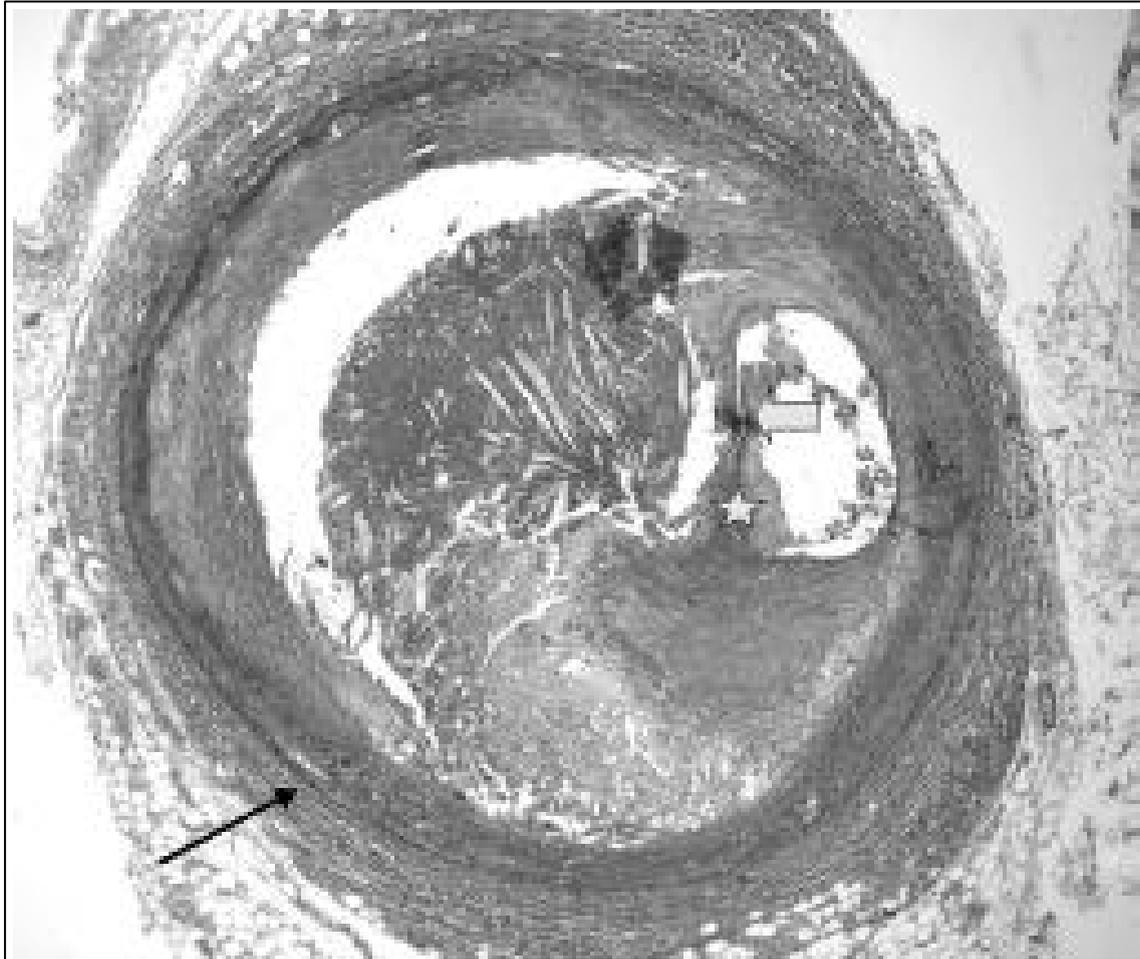


Figura 2. Corte transversal de artéria coronária humana com placa aterosclerótica rota. A seta superior aponta o local de ruptura da capa fibrosa, e a estrela mostra abaulamento da placa para dentro da luz pela infiltração de sangue na placa em meio às espículas de colesterol. A seta inferior mostra inflamação adventicial e afilamento da média, freqüentemente presentes em segmentos com placas rotas e remodelamento positivo. (Movat, aumento original de 2,5 vezes.)

mas com menor probabilidade de levar à trombose^(14, 15). A maior suscetibilidade à ruptura decorreria do próprio predomínio de material necrótico amolecido, com capa de fibrose pequena e mais frágil.

Em nossos estudos, o grupo A teve, em média, áreas de placa maiores que o grupo B (9,6 mm² vs. 4,7 mm² e 1,5 mm² vs. 2,3 mm², respectivamente), o mesmo ocorrendo com a área total do vaso (12,7 mm² vs. 7,4 mm² e 4,9 mm² vs. 3 mm², respectivamente) e com a área do lúmen (1,7 mm² vs. 1,2 mm² e 1,5 mm² vs. 0,86 mm², respectivamente) ($p < 0,01$). O remodela-

mento positivo realmente esteve associado com placas mais vulneráveis, pois houve uma correlação positiva entre a fração de área ocupada pelos centros necrótico e lipídico e a área da placa ($r = 0,68$; $p < 0,01$). Da mesma forma, ela se correlacionou negativamente com a porcentagem de área de fibrose, que seria o componente de estabilidade ($r = -0,64$; $p < 0,01$). Esse aspecto também tem sido confirmado por outros autores, que, escolhendo aleatoriamente segmentos coronários, demonstraram que aqueles que tinham remodelamento positivo apresentavam maior centro lipídico e maior quantidade

de macrófagos que os locais de remodelamento negativo⁽¹⁶⁾.

Placas grandes associadas a remodelamento positivo do vaso causam grande porcentagem de obstrução da luz, porém podem manter uma área de luz relativamente ampla (Fig. 2). Esse fato pode explicar os achados aparentemente controversos entre dados de necropsia e dados de hemodinâmica sobre as características da placa instável^(17, 18).

PAPEL DA INFLAMAÇÃO NA RUPTURA DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

A quebra da capa fibrosa pode ser causada por destruição química do colágeno, ou seja, pela ação de catalisadores da lise dessa proteína. As enzimas com essa propriedade são, em pequeno grau, a elastase, uma serinoproteínase com ação mais dirigida à elastina, e, principalmente, as metaloproteinases, mais especificamente uma delas, a colagenase, que tem a degradação do colágeno como função primordial, ainda que também mostre certa ação sobre outras proteínas da matriz extracelular⁽¹⁹⁾. A maior parte do estoque dessas enzimas está nas células inflamatórias. É já antigo o conhecimento de que essas células estão presentes nas placas ateroscleróticas, mas só a partir da preocupação com a ruptura é que esse aspecto vem sendo mais valorizado. Vários trabalhos nos últimos anos demonstraram que os segmentos arteriais mais propensos à trombose têm mais inflamação. Observou-se que inflamação na capa, principalmente nos ombros da lesão aterosclerótica, é freqüente nas lesões com ruptura⁽²⁰⁻²²⁾. Outro dado descrito é que microvasos, que favoreceriam o influxo de células inflamatórias, estão presentes dentro dessas placas^(23, 24).

Poucos estudos anatomopatológicos procuraram analisar a média e a adventícia do vaso no desenvolvimento da aterosclerose, que poderia estar relacionada ao remodelamento vascular^(25, 26).

Em nossos estudos, verificamos que a inflamação crônica é maior nos segmentos instáveis (grupo A) que nos estáveis (grupo B), e que a quantidade de linfócitos na adventícia é maior na adventícia que nas placas⁽²⁷⁾.

Na adventícia, o número médio/mm² de linfócitos foi de $69,5 \pm 88,3$ no grupo A e de $16,4 \pm 21,1$ no grupo B ($p < 0,01$). O tipo de linfócito mais freqüente na adventícia foi o CD20 B, en-

quanto dentro das placas foi o linfócito T CD8. A inflamação na adventícia pode contribuir para o enfraquecimento da mesma, refletindo-se em menor quantidade de tecido colágeno. A porcentagem de área de fibrose na adventícia/área do vaso em secção transversal foi significativamente mais baixa no grupo A que no grupo B ($16,24\% \pm 5,07\%$ vs. $28,95\% \pm 9,76\%$, respectivamente; $p < 0,001$). Também a porcentagem de área da média esteve diminuída no grupo A.

Assim, nesse estudo, concluiu-se que placas instáveis freqüentemente se associam a pan-arterite crônica (e não só a inflamação da placa), que se associa a dilatação do vaso, afilamento da média e diminuição do colágeno adventicial (Fig. 2).

POSSÍVEIS CAUSAS DA INFLAMAÇÃO NA ATEROSCLEROSE: AGENTES INFECCIOSOS

Com o aumento do interesse sobre a inflamação, também passou-se a procurar agentes que a estivessem causando. Aparentemente, algumas lipoproteínas oxidadas poderiam ter essa capacidade^(28, 29). Outro enfoque foi o de procurar agentes infecciosos potencialmente envolvidos na aterosclerose em si e/ou na ruptura das placas. O encontro de diversos deles é citado na literatura; destaca-se, no entanto, pelo volume de publicações, a *Chlamydia pneumoniae*.⁽³⁰⁻³³⁾

Com o estímulo das evidências citadas, também procuramos observar, em nosso material, se essa bactéria estaria atuando em lesões coronárias. Por outro lado, tendo em vista nossos achados prévios de que a inflamação adventicial é mais intensa que a inflamação na placa, concentramos a busca das clamídias na adventícia. Acrescentamos mais dois grupos de segmentos de coronárias: grupo C, segmentos contendo placas estáveis com obstrução importante de pacientes que não morreram de infarto agudo do miocárdio, e grupo D, segmentos sem aterosclerose de pacientes sem significativa aterosclerose sistêmica.

A pesquisa de *Chlamydia pneumoniae* foi feita por meio de hibridização "in situ", imunohistoquímica, imunofluorescência e microscopia eletrônica. Realizou-se a contagem do número médio de *Chlamydia pneumoniae* por campo de 400 x nos cortes submetidos à técnica de imunohistoquímica.

O resultado foi que os segmentos de artérias coronárias contendo placa rota (grupo A) apresentavam grande quantidade de *Chlamydia pneumoniae*, principalmente na adventícia^(34,35). Pela microscopia eletrônica foi possível reconhe-

cer os corpos elementares (formas infectantes), caracterizados por formas arredondadas de material elétron-denso, circundadas por dupla membrana, tendo uma projeção localizada que dá a forma típica em pêra dessas bactérias (Fig. 3).

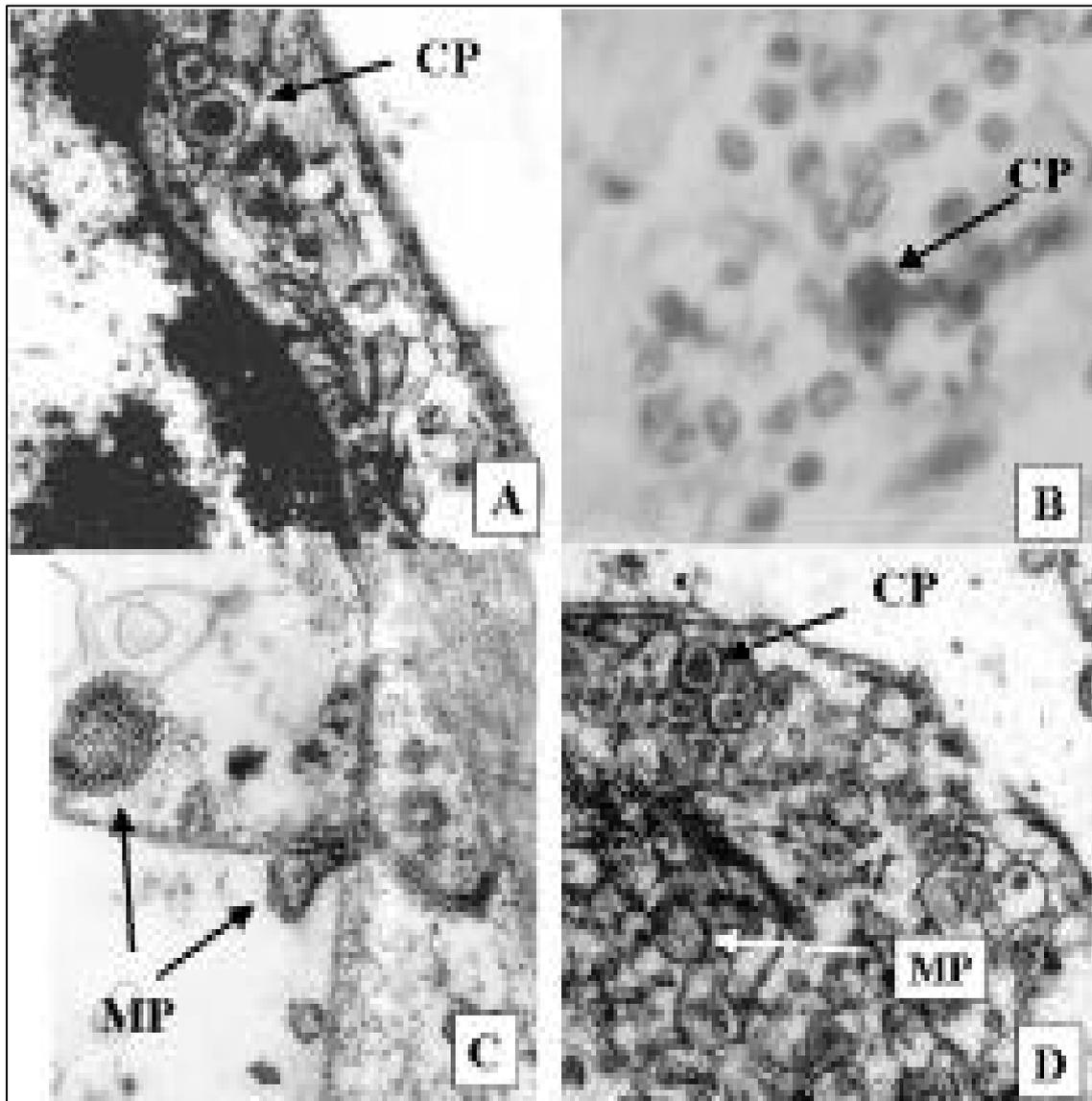


Figura 3. Aspectos histológicos e ultra-estruturais de segmento de artéria coronária com placa rota mostrando clamídias. A) Célula endotelial contendo vários corpos elementares de *Chlamydia pneumoniae* (CP), na “vasa vasorum” (aumento original de 5.500 vezes). B) Macrófago com citoplasma intensamente positivo para antígeno da *Chlamydia pneumoniae* (CP) (aumento original de 100 vezes). C) Células endoteliais da “vasa vasorum” mostrando formas compatíveis com *Mycoplasma pneumoniae* (MP) na superfície e no citoplasma (aumento de 7.200 vezes). D) Macrófago com corpos elementares de *Chlamydia pneumoniae* (CP) e formas de *Mycoplasma pneumoniae* (MP) no citoplasma (aumento de 5.500 vezes).

Tabela 1. Frequência e quantidade de células positivas para *Chlamydia pneumoniae* nos diferentes grupos de segmentos coronários.

	Porcentagem de casos com células de <i>Chlamydia pneumoniae</i> positivas		Número médio de células positivas para <i>Chlamydia pneumoniae</i> /mm ²	
	Adventícia	Placa	Adventícia	Placa
Grupo A	100	96	6,19	2,33
Grupo B	91	83	0,67	0,27
Grupo C	82	82	1,11	
Grupo D	82	100	0,17	

Grupo A = placas instáveis de pacientes com infarto do miocárdio recente; Grupo B = placas estáveis dos mesmos pacientes; Grupo C = placas estáveis de pacientes sem infarto do miocárdio recente; Grupo D = segmentos de artérias coronárias sem aterosclerose grave.

Raras delas foram encontradas em praticamente todos os segmentos dos demais grupos (Tab. 1). O número médio de linfócitos B correlacionou-se positivamente com o número de células positivas para *Chlamydia pneumoniae* na adventícia, sugerindo interação entre eles ($r = 0,65$).

Mais surpreendente, porém, foi o achado concomitante de *Mycoplasma pneumoniae* nas mesmas⁽³⁶⁾. Percebemos na análise à microscopia eletrônica que estruturas pequenas, de formato tendendo a oval ou filiformes, apresentavam granulação tipo RNA ou DNA e eram envolvidas por uma única membrana (Fig. 4). A única bactéria que não tem dupla membrana envoltória é o micoplasma. Pesquisamos pela hibridização "in situ" e "imuno-histoquímica" e concluímos tratar-se de *Mycoplasma pneumoniae*. Outra característica importante é que os micoplasmas são as únicas bactérias que se utilizam de colesterol para formar sua membrana externa^(37,38). Têm sido considerados parasitas típicos de epitélios (respiratório e trato geniturinário) e que dificilmente invadem o corpo humano. Em condições patológicas, como aids, os micoplasmas tornariam-se mais invasivos⁽³⁹⁾. No entanto, nesses nossos trabalhos temos concluído que os micoplasmas estão presentes em praticamente todos os indivíduos, principalmente na íntima dos vasos, porém em quantidades pequenas, não desencadeando lesões graves. Utilizando técnica de dupla marcação pudemos mostrar que, nas lesões instáveis, são freqüentes células xantomatosas contendo ambas as bactérias: *Chlamydia pneumoniae* (técnica de

imuno-histoquímica com cromógeno fosfatase alcalina, que marca em rosa) e *Mycoplasma pneumoniae* (hibridização "in situ" e peroxidase-diaminobenzidina, que marca em marrom) (Fig. 4).

Nos segmentos estáveis (grupos B e C), foi detectada menor quantidade de micoplasmas nas placas e sua quase ausência na média e na adventícia. No grupo D (sem aterosclerose), esses microrganismos estavam ausentes ou em quantidade muito pequena no espaço subendotelial. Estudando os segmentos dos grupos A e B conjuntamente, houve correlações estatisticamente significantes entre a porcentagem de área ocupada pelos micoplasmas na placa e a quantidade de gordura na placa ($r = 0,69$) e a área seccional do vaso ($r = 0,65$).

Micoplasmas são capazes de oxidar lipoproteínas, aspectos observados nas placas de aterosclerose, principalmente nas instáveis, ricas em gordura. Também causam aumento de produção de citocinas pelas células adjacentes.

Nós propomos que micoplasmas estão quase sempre presentes nos ateromas e que o íntimo contato entre eles e clamídias pode ser um fator importante para o crescimento de ambos os agentes infecciosos, aumentando a inflamação. Assim, seriam agentes importantes no desencadeamento da ruptura da placa de ateromas.

A hipótese de que agentes infecciosos estão direta ou indiretamente envolvidos na instabilização da placa vem ganhando cada vez mais reforços⁽⁴⁰⁾.

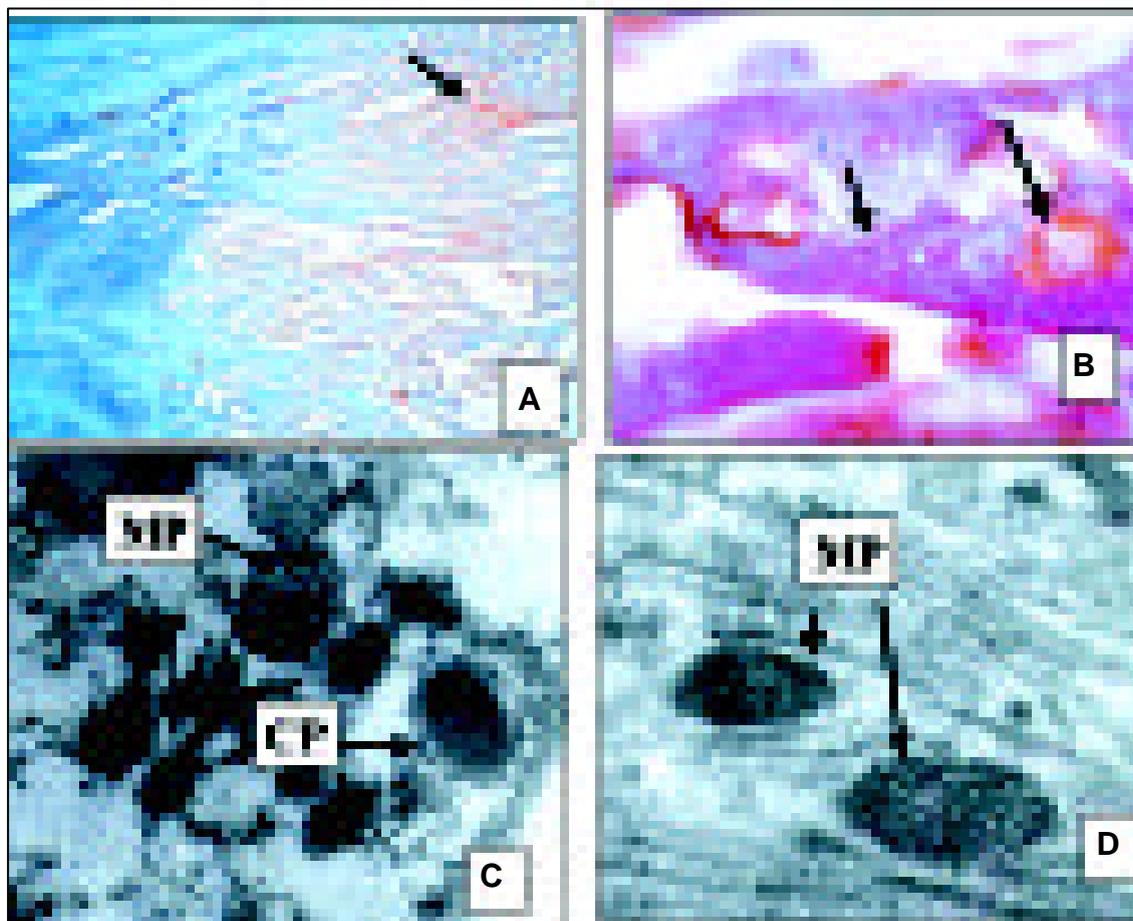


Figura 4. Aspectos histológicos e ultra-estruturais de segmento de artéria com placa rota mostrando micoplasmas. A) DNA de *Mycoplasma pneumoniae* no centro lipídico de placa vulnerável (seta em grânulos em marrom). B) Célula xantomatosa contendo *Chlamydia pneumoniae* (seta em grânulos rosa) e *Mycoplasma pneumoniae* (seta em grânulos em marrom). C) Macrófago contendo *Chlamydia pneumoniae* (CP) e *Mycoplasma pneumoniae* (MP). D) Grande aumento de *Mycoplasma pneumoniae* (MP) em meio a colágeno da adventícia.

TROMBOSE POR EROSÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Ao contrário do que ocorre com as placas que sofrem ruptura, a diferença entre as características morfológicas das lesões que têm trombose por erosão e as que não têm trombose é pequena⁽⁴¹⁾. O conteúdo de gordura e a inflamação são menores, e a fibrose é maior em relação às placas que rompem. O remodelamento positivo também

não é muito grande. Considerando-se que em algumas séries quase um quarto das trombozes coronárias ocorre sem ruptura, boa parte dos pacientes, especialmente mulheres e tabagistas, grupos nos quais a erosão parece ter maior importância, a única pista que pode sugerir vulnerabilidade da placa é, ainda, o grau de obstrução que ela causa, grau esse que, como vimos, pode não ser adequadamente avaliado pela cineangiocoronariografia.

ADVANCES IN THE PATHOLOGY OF THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

MARIA DE LOURDES HIGUCHI, PAULO SAMPAIO GUTIERREZ

In the last years, many efforts have been targeted to the knowledge of morphological characteristics of vulnerable atherosclerotic plaque, and, consequently, the acute coronary syndromes. This last complication is, in most instances, linked to plaque rupture. Plaques that suffer rupture usually have a large area, they may present local vessel wall dilatation (positive remodeling), which attenuates the effect on the lumen obstruction. Vulnerable plaques also have a great atheromatous core, and large amount of inflammatory cells. The inflammation is also present in the adventitia and media characterizing a "pan-arteritis" in the ruptured thrombosed plaque segments associated with myocardial infarction. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* are in greater amount in these segments, and may be infectious agents linked to this inflammation and plaque rupture. On the other hand, there are cases in which no rupture is related to the formation of thrombus. This kind of lesion is not fully characterized yet.

Key words: infection, arteriosclerosis, myocardial infarction, pathology.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:694-704)

RSCESP (72594)-1260

REFERÊNCIAS

1. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. *Circulation* 1996;94:928-31.
3. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. *Br Heart J* 1983;50:127-34.
4. Davies MJ, Bland J, Hangartner J, Angelini A, Thomas A. Factors influencing the presence or absence of acute thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203-8.
5. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjerdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
6. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:472-8.
7. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
8. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
9. Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1571-6.
10. Sabaté M, Kay P, Feyter PJ, van Domburg RT, Deshpande NV, Ligthart JMR, et al. Remodeling of atherosclerotic coronary arteries varies in relation to location and compositions of plaque. *Am J Cardiol* 1999;84:135-40.

11. Birnbaum Y, Fishbein MC, Luo H, Nishioka T, Siegel RJ. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1149-64.
12. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Wolferen W, Hillen B, Clarijs RJG, Haudenschild CC, et al. The impact of atherosclerotic arterial remodeling on percentage of luminal stenosis varies widely within the arterial system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3057-63.
13. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, et al. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually larger and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:189-96.
14. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-81.
15. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1562-9.
16. Varvana AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-43.
17. Qiao JH, Fishbein MC. The severity of coronary atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1138-42.
18. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998;98:300-7.
19. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998;98:300-7.
20. Boyle JJ. Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation. *J Pathol* 1997;181:93-9.
21. van der Wal AC, Piek JJ, de Boer OJ, et al. Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. *Heart* 1998;80:14-8.
22. Libby P, Geng YJ, Aikawa M, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:330-5.
23. de Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, Becker AE. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res* 1999;41:443-9.
24. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest* 1999;104:1041-50.
25. van der Wal AC, Becker AE, Das PK. Medial thinning and atherosclerosis—evidence for involvement of a local inflammatory effect. *Atherosclerosis* 1993;103:55-64.
26. Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Tsukamoto Y, Nishida N, Ikeda Y. Coronary atherosclerosis and interventions: pathological sequences and restenosis. *Pathol Int* 1999;49:273-90.
27. Higuchi ML, Gutierrez PS, Bezerra HG, et al. Comparison between adventitial and intimal inflammation of ruptured and non-ruptured atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:20-4.
28. Libby P, Geng YJ, Aikawa M, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque instability. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:330-5.
29. Yasunobu Y, Hayashi K, Shingu T, Yamagata T, Kajiyama G, Kambe M. Coronary atherosclerosis and oxidative stress as reflected by autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and oxysterols. *Atherosclerosis* 2001;155:445-53.
30. Burian K, Kis Z, Virok D, et al. Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein 60 and *Chlamydia pneumoniae* in the development of coronary atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1503-8.
31. Vink A, Poppen M, Schoneveld AH, et al. Distribution of *Chlamydia pneumoniae* in the human arterial system and its relation to the local amount of atherosclerosis within the individual. *Circulation* 2001;103:1613-7.
32. Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O, Pahlson C, Mehta JL. Relationship of *C. pneumoniae* infection to severity of human coronary atherosclerosis. *Circulation* 2000;101:2568-71.
33. Thomas M, Wong Y, Ajaz M, Tsang V, Galla-

- gher PJ, Ward ME. Relation between direct detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity (Stary grading) of associated atherosclerotic plaque. *Circulation* 1999;99:2733-6.
34. Higuchi ML, Castelli JB, Aiello VD, Palomino S, Reis MM, Sambiase NV, et al. Great amount of *Chlamydia pneumoniae* in ruptured plaque vessel segments at autopsy. A comparative study with stable plaques. *Arq Bras Cardiol* 2000;74:149-51.
35. Higuchi ML, Ramires JAF. Infectious agents in coronary atheromas: a possible role in the pathogenesis of plaque rupture and acute myocardial infarction. A review. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2002;44(4):217-24.
36. Higuchi ML, Sambiase N, Palomino S, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in ruptured atherosclerotic plaques. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1023-6.
37. Baseman JB, Tully JB. Mycoplasmas: sophisticated, re-emerging, and burdened by their notoriety. *Emerg Infect Dis* 1997;3:21-32.
38. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Molec Biol Rev* 1998;62:1094-156.
39. Blanchard A, Montagnier L. AIDS-associated mycoplasmas. *Ann Rev Microbiol* 1994;48:687-712.
40. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blanknenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippin G, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:15-21.
41. Farb A, Burke AP, Tang, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden death. *Circulation* 1996;93:1354-63.