

artigo de revisão

Caracterização Tecidual Ultra-Sônica da Placa Carotídea Vulnerável pela Análise Videodensitométrica

Ultrasonic Tissue Characterization of Vulnerable Carotid Plaque by Videodensitometric Technique

Liz Andréa Villela BARONCINI⁽¹⁾, Antonio PAZIN Filho⁽²⁾, Luis Otávio MURTA Junior⁽³⁾, Antonio Roberto MARTINS⁽⁴⁾, Simone Gusmão RAMOS⁽⁵⁾, Jesualdo CHERRI⁽⁶⁾, Carlos Eli PICCINATO⁽⁷⁾

RESUMO

A ruptura de placas carotídeas e embolização de material atero-trombótico é o mecanismo patogênico mais comum causador de isquemia cerebral devido à estenose de artéria carótida. Vários trabalhos multicêntricos e randomizados demonstraram o benefício da cirurgia de endarterectomia da artéria carótida (CEAC) em prevenir acidente vascular cerebral (AVC) tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos. Entretanto, estes mesmos trabalhos também notaram que a maioria dos pacientes portadores de estenoses significativas das artérias carótidas permaneceram livres de eventos neurológicos apenas com a terapia medicamentosa e que um grande número de pacientes pode ser operado desnecessariamente. Assim, é necessário identificar pacientes com alto risco, em que a CEAC deve ser considerada, e pacientes com baixo risco os quais devem ser poupados deste procedimento freqüentemente custoso e não isento de riscos. Estudos histológicos têm demonstrado que um núcleo lipídico grande, localizado próximo ao lúmen, com ruptura da capa fibrosa, hemorragia intraplaca e ulceração da superfície ocorrem mais freqüentemente em placas sintomáticas. A caracterização quantitativa desses achados histológicos através de métodos não invasivos permitirá que a CEAC seja realizada em pacientes portadores de placas de alto risco. O método videodensitométrico é uma técnica promissora que pode identificar placas carotídeas vulneráveis e potencialmente instáveis.

Descritores: Caracterização Tecidual Ultra-sônica, Placa Vulnerável, Análise Videodensitométrica.

SUMMARY

Carotid plaque disruption and distal embolization of atheromatous debris is the most common pathogenic mechanism for cerebral ischemia from carotid stenosis. Several large randomized multicenter trials have demonstrated the benefit of carotid endarterectomy (CEA) in the prevention of stroke, in both symptomatic and asymptomatic disease. However, these trials also noted that most patients with high-grade stenosis remained stroke free even with medical therapy alone and a large number of patients may be operated unnecessarily. Therefore, it is necessary to identify patients at high risk, which will be considered for carotid endarterectomy, and patients at low risk, which should be spared from an unnecessary, expensive and often dangerous operation. Histological studies have shown that large lipid / necrotic cores located close to the flow lumen, fibrin cap disruption, intraplaque haemorrhage, and surface ulceration occur more frequently in symptomatic plaques. Quantitative characterization of these histological changes with a noninvasive method would allow CEA to be offered selectively to patients with these high-risk plaques. Videodensitometric method is a promissory technique that can identify vulnerable and potentially unstable carotid plaques.

Descriptors: Ultrasonic Tissue Characterization, Vulnerable Plaque, Videodensitometric Analysis.

Instituição:

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – SP
Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa – PR
Hospital Bom Jesus de Ponta Grossa – PR

Correspondência:

Dra. Liz Andréa Villela Baroncini
Rua Sete de Setembro, 391 – Ponta Grossa – PR
CEP: 84010-350
Fone: (42) 3224-2147 / 3222-3101 / 3222-5636
Fax: (42) 3222-5636
e-mail: lizandreabaroncini@hotmail.com /
zenobf@uol.com.br

Recebido em: 07/11/2005 – Aceito em: 14/11/2005

- 1 – Mestre Dep. Clínica Médica FMRP-USP.
Médica Cardiologista Ecocardiografista – Santa Casa de Misericórdia – Ponta Grossa – PR.
- 2 – Docente Div. Emergências Clínicas – FMRP-USP.
- 3 – Docente Dep. Física e Matemática – FFCLRP-USP.
- 4 – Docente Dep. Farmacologia – FMRP-USP.
- 5 – Docente Dep. Patologia – FMRP – USP.
- 6 – Docente Disciplina Cirurgia Vascular e Angiologia – FMRP-USP.
- 7 – Titular e Chefe Disciplina Cirurgia Vascular e Angiologia – FMRP-USP.

Introdução

Cerca de 20% a 30% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) são causados por êmbolos provenientes de placas ateroscleróticas localizadas nas artérias carótidas⁽¹⁻⁸⁾. Vários estudos randomizados e multicêntricos^(1,3,9,11) têm demonstrado a significativa redução do risco de AVC com a cirurgia de endarterectomia da artéria carótida (CEAC) e mais recentemente com o implante de stent percutâneo em lesões significativas (entre 70 e 99% de obstrução). Nestes estudos, o grau de estenose arterial, avaliado por angiografia, foi o único critério utilizado para a seleção de indivíduos considerados com alto risco para desenvolver AVC. Entretanto, em pacientes sem sintomas neurológicos (AVC ou Acidente Isquêmico Transitório - AIT) com 60 a 90% de estenose na artéria carótida, o estudo ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), realizado na América do Norte⁽³⁾, detectou apenas um benefício modesto favorecendo a CEAC em relação ao tratamento clínico. A redução absoluta do risco projetado para 5 anos foi de apenas 5,9%. O número necessário de CEAC para prevenir um AVC em dois anos foi de no mínimo 67. Sabe-se que a cirurgia de endarterectomia da artéria carótida⁽³⁾ apresenta, nos primeiros 30 dias, morbidade e mortalidade entre 0,0% e 3,8% para indivíduos assintomáticos e até 6% para indivíduos sintomáticos. O risco combinado em 30 dias de AVC e morte devido à angiografia e cirurgia foi de 2,3%. O implante de stent percutâneo apresenta índices de complicações semelhantes⁽¹¹⁻¹³⁾. Estes mesmos trabalhos também relataram que muitos pacientes com estenoses significativas (acima de 70%) permaneceram livres de eventos isquêmicos cerebrais apenas com a terapia medicamentosa. As maiores controvérsias para a indicação da CEAC ou do implante de stent percutâneo encontram-se nos casos em que os pacientes apresentam-se sintomáticos, porém com estenoses moderadas (até 50%) e em pacientes com estenoses acima de 60%, porém sem sintomas. Tem sido proposto que outros fatores, além do grau de estenose, podem ser responsáveis pela determinação do risco de AVC, pois a composição histológica das placas de pacientes com sintomas é significativamente diferente das placas de pacientes assintomáticos⁽¹⁴⁾. As primeiras contêm mais colesterol total e lipídeos e menos colágeno e cálcio. Além do mais, vários estudos recentes têm demonstrado que, em placas sintomáticas, existe uma maior concentração de macrófagos e células T detectados na sua capa e que placas com disrupção estão mais relacionadas à inflamação aumentada do que à sua morfologia ou grau de estenose⁽¹⁵⁾. Embora a estenose da artéria carótida extra-craniana seja aceita como um fator de risco signifi-

ficativo para eventos cerebrovasculares, certos pacientes com doença aterosclerótica podem ter um risco maior dependendo da morfologia da placa. Assim sendo, faz-se necessário identificar pacientes com alto risco, em que a CEAC ou o implante de stent percutâneo devem ser considerados, e pacientes com baixo risco, os quais devem ser poupados desses procedimentos. A busca da caracterização quantitativa desses achados histológicos através de métodos de imagem não invasivos permitirá que a CEAC ou o implante de stent sejam oferecidos seletivamente à pacientes portadores de placas consideradas vulneráveis, ou seja, mais propensas à ruptura com maior conteúdo lipídico e maior concentração de células inflamatórias. Sabe-se que o ultra-som vascular é capaz de determinar não apenas o grau de estenose na artéria carótida, baseado nas características de fluxo, mas também o conteúdo de tecido mole e a quantidade de cálcio nas placas ateroscleróticas. Um estudo recente⁽¹⁴⁾, correlacionando achados de patologia e imagens ultrasonográficas bidimensionais, mostrou que placas fibrosas têm uma alta ecogenicidade e apresentam baixo risco para eventos neurológicos. É tido que o cálcio confere estabilidade devido ao endurecimento da placa, resultando em proteção contra o estresse biomecânico e disrupção subsequente⁽¹⁶⁾. À medida que o conteúdo de lipídios dentro da placa aumenta mais ecolucente ela se torna⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, ou seja, placas ecolucentes correspondem às placas vulneráveis e propensas a embolização⁽¹⁹⁾.

Ecogenicidade da Placa e Composição Histológica

Nos últimos quinze anos, considerável esforço tem sido feito para identificar as características ultra-sônicas da placa aterosclerótica (bordas irregulares, ecolucência e textura heterogênea) e a sua composição histológica (conteúdo de lipídios, tecido fibroso e depósitos de cálcio) que estão associadas a uma maior incidência de eventos clínicos cerebrais (AIT e/ou AVC)⁽²⁰⁻²¹⁾. A ecogenicidade da placa avaliada pelo ultra-som bidimensional tem sido confiável em determinar o conteúdo de tecido mole e a quantidade de calcificação nas placas carotídeas. As placas que se apresentam ecolucentes ou hipoeclóicas ao ultra-som bidimensional são ricas em lipídios, enquanto que as placas ecogênicas têm maior concentração de tecido fibroso e cálcio⁽¹⁷⁾.

As características teciduais ultra-sônicas das placas carotídeas são classificadas de acordo com a distribuição total dos tons de cinza (brilho total) e de acordo com a variação espacial destes tons de cinza na imagem obtida. Baseado nesta classificação (*Figuras 1 e 2*), as

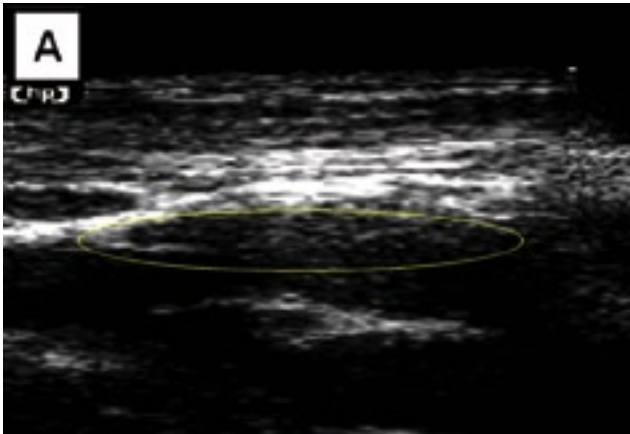


Figura 1: Exemplo de placa hipocógena.

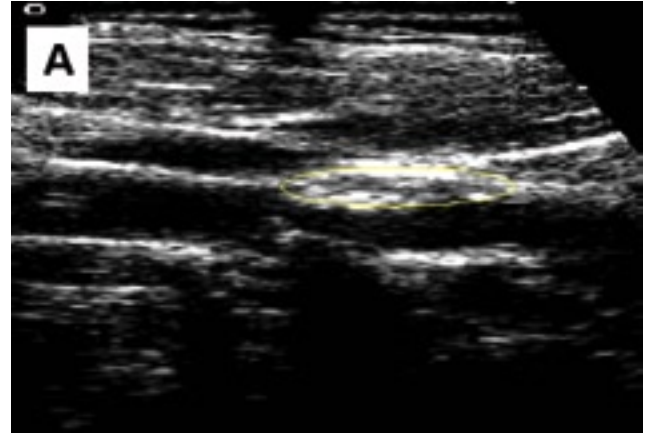


Figura 2: Exemplo de placa hiperecógena.

placas são designadas como hipocóicas (placas escuras ou com pouco brilho ao ultra-som), hiperecóicas (placas brilhantes ao ultra-som), homogêneas (de aparência uniforme) ou heterogêneas (de aparência não uniforme). Entretanto, apesar dos avanços na tecnologia do ultra-som, os processos de aquisição, análise e interpretação das imagens bidimensionais permanecem observador dependente. A grande variabilidade na incidência de eventos cerebrovasculares em relação à morfologia da placa reside no fato de que várias classificações dependem do “olho humano” mais do que parâmetros objetivos. Gray-Weale *et al.*⁽²²⁾ publicaram em 1988 um estudo comparando as características ultra-sonográficas com achados macroscópicos de placas ateroscleróticas em 220 pacientes submetidos à endarterectomia da artéria carótida. Deste estudo pioneiro resultou a primeira classificação visual das imagens ultra-sonográficas baseadas na escala de cinza, ou seja, de acordo com a ecogenicidade da placa. As placas foram classificadas em 4 subtipos principais: placas predominantemente ecolucentes, com uma capa ecogênica fina (tipo 1); lesões substancialmente ecolucentes com pequenas áreas (< 25%) ecogênicas (tipo 2); lesões predominantemente ecogênicas com pequenas áreas (< 25%) ecolucentes (tipo 3) e lesões uniformemente ecogênicas, equivalentes à placa homogênea (tipo 4). Eventos cerebrovasculares ocorreram principalmente nas lesões de tipos 1 e 2, enquanto que os tipos 3 e 4 predominaram nos pacientes assintomáticos. Os autores também relataram que nos tipos 1 e 2 as lesões estavam mais frequentemente associadas com hemorragia intraplaca e ulceração. Mais tarde, em 1993, Geroulakos *et al.*⁽¹⁴⁾ considerando a luz vascular (hipocogenicidade) e a periadventícia (hiperecogenicidade) como estruturas de referência, modificaram a classificação das placas

para 5 subtipos: tipo 1 (placas uniformemente ecolucentes); tipo 2 (placas predominantemente ecolucentes com < 50% de áreas ecogênicas); tipo 3 (placas predominantemente ecogênicas com < 50% de áreas ecolucentes); tipo 4 (placas uniformemente ecogênicas) e tipo 5 (placas não classificadas devido à presença de calcificação e formação de sombra acústica). Eles encontraram a preponderância de placas ecolucentes (tipos 1 e 2) em pacientes sintomáticos com estenose > 70%. Em contraste, nos pacientes sem sintomas houve predomínio de placas ecogênicas (tipos 3 e 4).

Recentemente, um consenso sobre caracterização de placas⁽¹⁹⁾ sugeriu que medidas de ecogenicidade devem ser usadas para refletir o brilho das placas com o termo hiperecóico se referindo às placas ecogênicas e o termo hipocóico se referindo às placas ecolucentes. O consenso também sugere que medidas de textura não devem ser confundidas com medidas de ecodensidade. O termo homogêneo deve se referir às placas de consistência uniforme irrespectivamente se são predominantemente hipocóicas ou hiperecóicas. O termo heterogêneo deve ser usado para placas de consistência não uniforme, ou seja, contendo áreas hipocóicas e hiperecóicas. A principal desvantagem desta avaliação é a variação inter e intra-observador que inerentemente existe na classificação visual subjetiva. Também a reprodutibilidade das imagens bidimensionais do ultra-som sofre devido às limitações como sombras acústicas que resultam de calcificação na placa, difração especular e ângulo dependência.

A Caracterização Tecidual Ultra-Sônica Quantitativa

A caracterização tecidual ultra-sônica (CTU) consiste na identificação e caracterização das anormalidades no

estado físico das estruturas biológicas baseadas nas interações entre o ultra-som e os tecidos⁽²⁵⁾ e recentemente, mostrou seu valor no estudo de várias situações patológicas, incluindo a doença aterosclerótica⁽²²⁻³⁴⁾. A CTU pode ser baseada em três métodos diferentes: análise qualitativa visual, análise quantitativa da amplitude dos sinais de radiofrequência e análise quantitativa videodensitométrica de imagens digitalizadas adquiridas convencionalmente (*Tabela 1*).

A análise visual pode fornecer informações inerentes à caracterização tecidual, mas sua validade se limita a descrever poucas características, frequentemente não muito reproduzíveis, relacionadas à ecodensidade de uma estrutura. Como foi descrito acima, esta classificação sofre de aproximações ou estimativas, reflete um julgamento qualitativo, depende do treinamento e experiência do observador e descreve o espectro contínuo de ecodensidade e distribuição espacial em um código binário: hipodenso versus hiperdenso, homogêneo versus heterogêneo, de superfície regular ou irregular⁽²³⁾.

Um outro método para a avaliação quantitativa da composição tecidual consiste em definir as propriedades de propagação acústica através da estimação do sinal de radiofrequência nativo proveniente da placa⁽²⁰⁾. A medida do *integrated backscatter* (IBS) é baseada na análise dos sinais de radiofrequência não processados dos quais derivam índices ultra-sônicos quantitativos com os quais se podem diferenciar estruturas normais de patológicas⁽³⁵⁻³⁶⁾. Na ecocardiografia, esta técnica tem sido utilizada para a avaliação de dano miocárdico de várias doenças⁽³⁷⁻³⁹⁾. Este processo, porém, requer um hardware específico disponível apenas em poucos e custosos equipamentos de ultra-som ou em protótipos

obtidos através de modificação de sistemas comerciais em centros de pesquisa.

Atualmente, é possível digitalizar imagens bidimensionais com acurácia e quantificar seu brilho através de programas computadorizados para análise de imagens. Mais atrativo e requerendo apenas um *software* dedicado, o método videodensitométrico é representado pela conversão de imagens ultra-sônicas convencionais analógicas para uma forma digital computadorizada, a qual permite uma análise quantitativa e mais precisa da textura tecidual ultra-sônica. As imagens em escalas de cinza digitalizadas são armazenadas em um computador como uma coleção ou matrix de células chamadas pixels (pontos de luz), onde cada pixel corresponde à intensidade do eco refletido (brilho) através de um valor numérico, e a distribuição das intensidades dos pixels dentro das imagens é analisada (*Figura 3*).

A videodensitometria permite a análise das imagens e extração de suas características através da abordagem estatística propiciando a descrição da distribuição em níveis de cinza das imagens, normalmente sendo utilizadas imagens em 8 bits, ou 256 níveis de cinza. Pode-se classificar a abordagem estatística em dois tipos mais importantes: a abordagem de primeira ordem e a abordagem de segunda ordem. Na abordagem de primeira ordem as características são extraídas a partir do uso de histogramas dos níveis de cinza de primeira ordem (*Figura 4*), onde são considerados valores de cinza individuais de pixels em uma matriz $R \times M$, sem considerar o arranjo espacial entre os mesmos. Isto possibilita que diferentes texturas apresentem o mesmo histograma de níveis de cinza. Algumas características que podem ser extraídas do histograma

Caracterização Tecidual	Visual	Videodensitometria	Radiofrequência (IBS)
Natureza	Qualitativa	Quantitativa	Quantitativa
Objeto	Imagem vídeo convencional	Imagem vídeo convencional	Sinal antes do processamento
Parâmetro	Subjetivo	Índices derivados de Histograma, Matrix de coocorrência, Curvatura, Análise fractal	Índice de Backscatter
Relação sinal recebido/sinal representado	Não linear (logarítmica)	Não linear (logarítmica)	Linear
Hardware dedicado	Não	Não	Sim
Software	Não	Sim	Sim

Tabela 1: Características das diferentes técnicas de Caracterização Tecidual Ultra-sônica.

de primeira ordem são a média, o desvio padrão, o coeficiente de assimetria (*skewness*) e o índice de achatamento (*kurtosis*). A média descreve o valor de cinza médio da distribuição. O desvio padrão é a expressão do arranjo da distribuição do valor médio ou o contraste total. O coeficiente de assimetria (*skewness*) caracteriza o desvio da distribuição a partir de uma referência simétrica (valores positivos são para uma distribuição de assimetria à esquerda enquanto que uma assimetria para a direita é classificada por valores negativos). Mostra a assimetria da forma da distribuição. O *kurtosis* ou índice de achatamento é relacionado à regularidade da distribuição. Avalia os picos e declives da distribuição relativos ao seu comprimento e tamanho.

Na abordagem de segunda ordem são utilizados histogramas de segunda ordem ou matrizes de co-ocorrência que permitem uma diferenciação espacial da distribuição de níveis de cinza em uma imagem ou textura. É possível entender a matriz de co-ocorrência de uma imagem como sendo a contagem da incidência de dois níveis de cinza específicos entre dois vizinhos definidos pelo vetor deslocamento (*Figura 5*). O vetor deslocamento define, portanto, a direção e magnitude do deslocamento o qual se quer avaliar a co-ocorrência de níveis de cinza. Seguindo a abordagem de segunda ordem, duas imagens podem ser diferenciadas, mesmo tendo histogramas de primeira ordem iguais, pois neste caso, é levado em conta o posicionamento relativo dos pixels das imagens para a obtenção de medidas estatísticas. Como exemplo, temos a energia ou segundo momento angular e a entropia que avaliam o grau de dispersão de níveis de cinza, ou seja, caracterizam a matriz de co-ocorrência independentemente dos níveis de cinza. Podem ser utilizados como medida da homogeneidade de uma imagem. Seus valores aumentam à medida que a homogeneidade diminui.

Classicamente, as variáveis videodensitométricas de primeira ordem guardam uma correlação com o conteúdo dos componentes estruturais do tecido, de acordo com a atenuação sofrida pelo feixe ultra-sônico, e refletem a intensidade do brilho da imagem, porém sem determinar variações regionais dentro da placa. Em nosso laboratório, utilizando *software* especialmente desenvolvido para esta finalidade, fomos capazes de comprovar esta associação ao realizarmos a comparação com parâmetros histológicos (*Figuras 6 e 7*). As variáveis de segunda ordem são associadas ao padrão da imagem, dependendo menos do brilho e mais da heterogeneidade ou rugosidade da imagem estudada.

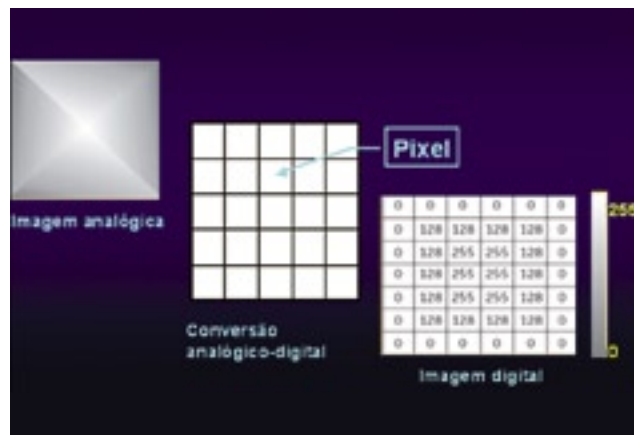


Figura 3: Digitalização da imagem.

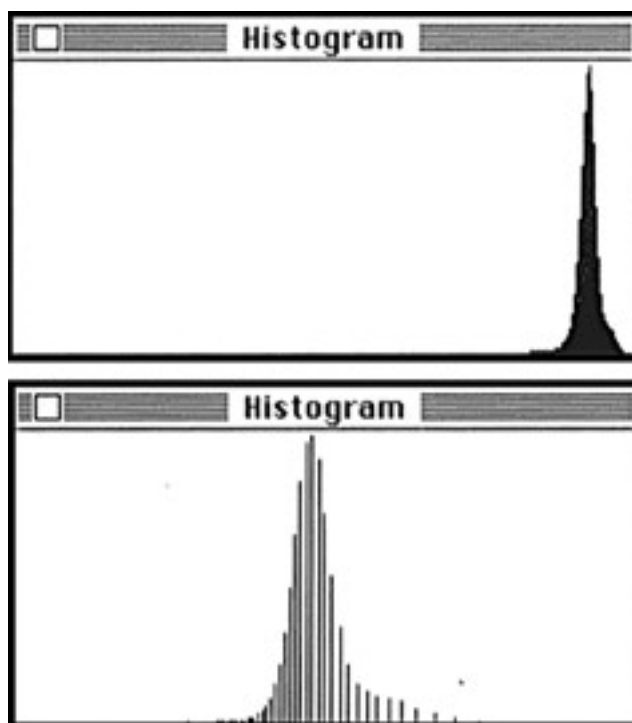


Figura 4: Histograma de primeira ordem: escala da distribuição de cinzas da imagem.

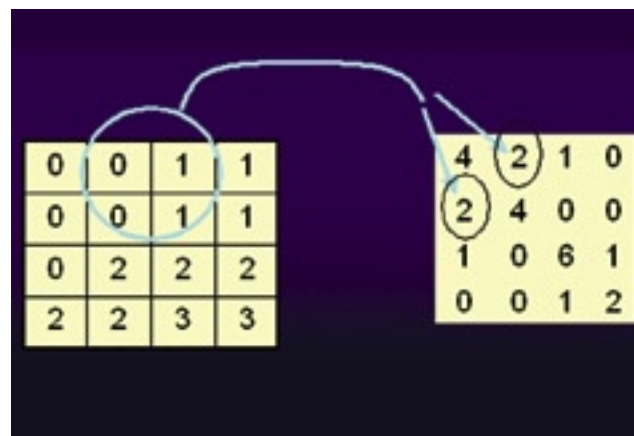


Figura 5: Matriz de co-ocorrência: distribuição espacial dos níveis de cinza.

Nas placas ateroscleróticas, a quantidade e localização de lipídios, hemorragia intraplaca, tecido fibroso e cálcio observados, são determinados através do cálculo da percentagem de pixels na variação da escala de cinza determinada para representar estes componentes teciduais. Esta análise é então correlacionada com a composição tecidual avaliada em secções histológicas de placas excisadas.

Seguramente a videodensitometria possibilita uma avaliação mais quantitativa e menos subjetiva de imagens ultra-sonográficas, requerendo, contudo, mais pesquisas

para o desenvolvimento de softwares de análises mais robustos. Entretanto, ainda que com uma variabilidade intrínseca, a interpretação visual pode apresentar aspectos bastante importantes, como por exemplo a variação de ecodensidade presente no coração normal entre sístole e diástole, ou simplesmente a presença de um septo afinado e fibrótico, um trombo organizado, uma parede infiltrada de amilóide ou uma cúspide valvar calcificada. Assim, diariamente e muitas vezes inconscientemente, o ecocardiografista faz a caracterização tecidual, apesar de todos os erros intrínsecos presentes nesta análise.

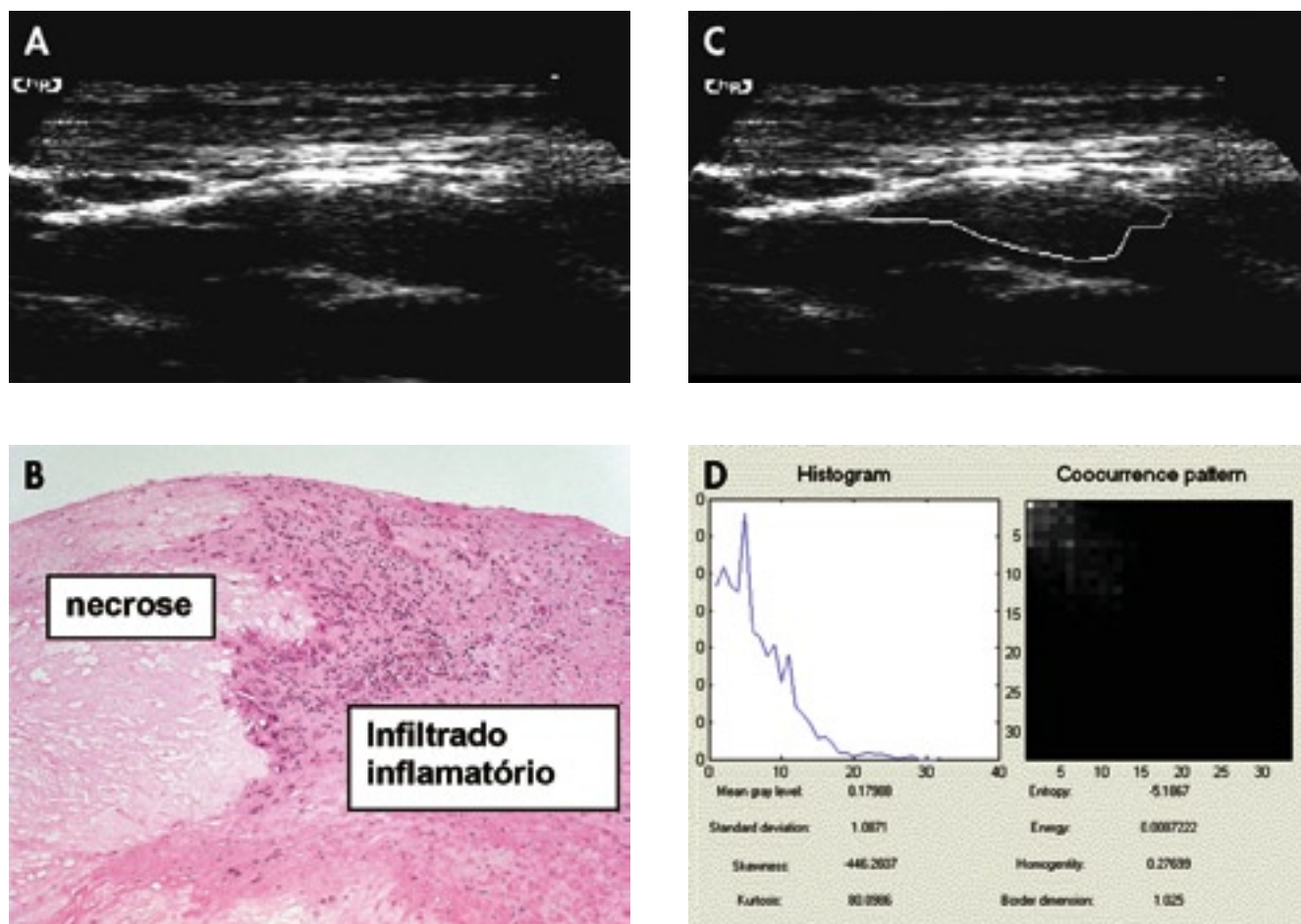


Figura 6: Placa aterosclerótica – Correlação histológica e videodensitométrica |
 A – Imagem de ultra-som pré-operatória obtida de placa de carótida; observa-se um padrão ultra-sonográfico homogêneo e hipocóico.
 B – Corte histológico correspondente à placa obtida em A; observa-se grande quantidade de gordura/necrose e infiltrado inflamatório.
 C – Mesma imagem obtida em A, com delineamento da região de interesse para obtenção dos parâmetros videodensitométricos.
 D – Resultados videodensitométricos obtidos a partir da região de interesse traçada em C.

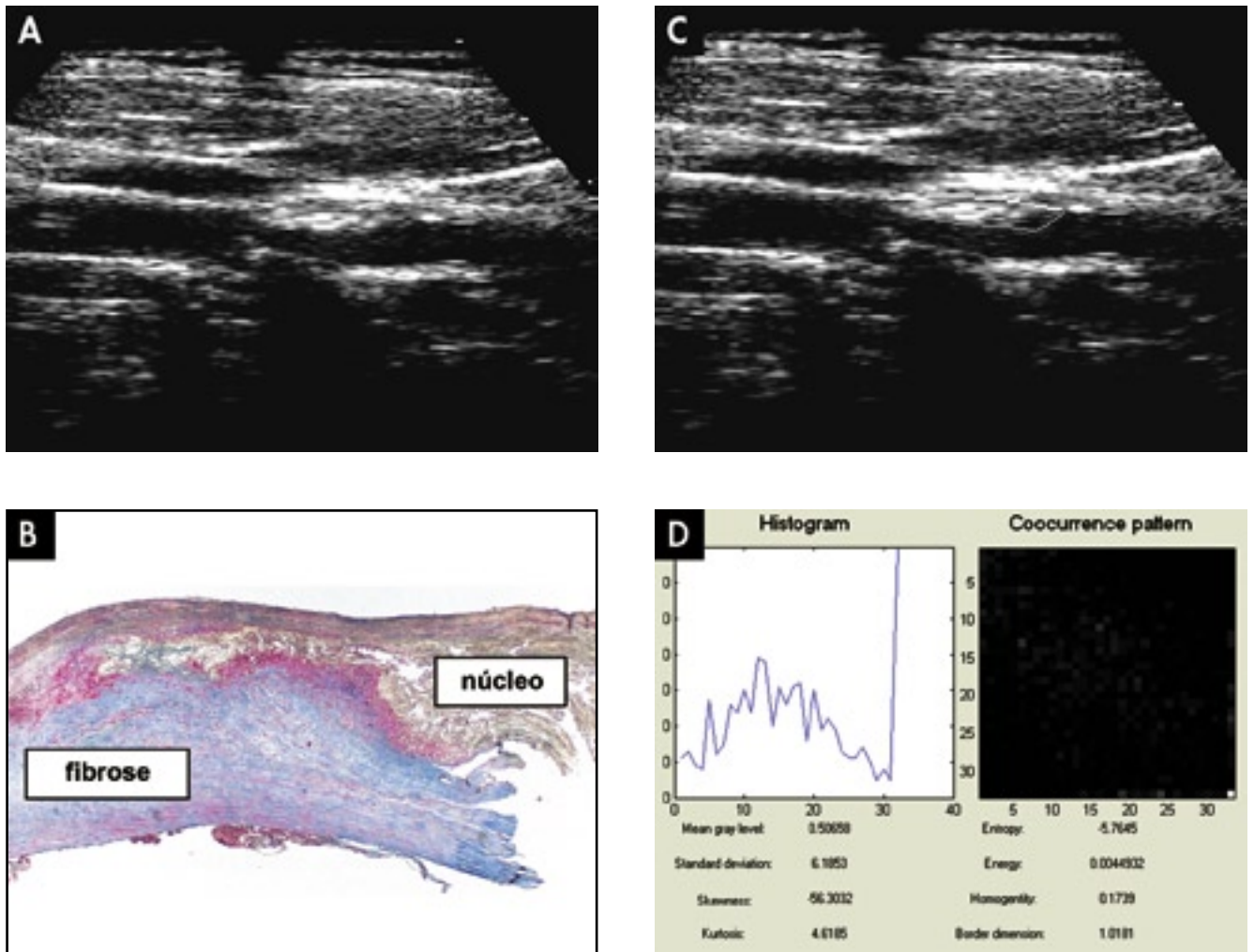


Figura 7: Placa aterosclerótica - Correlação histológica e videodensitométrica II.

A – Imagem de ultra-som pré-operatória obtida de placa de carótida ; observa-se um padrão ultra-sonográfico heterogêneo e hiperecôico.

B – Corte histológico correspondente à placa obtida em A; observa-se grande quantidade de fibrose.

C – Mesma imagem obtida em A, com delineamento da região de interesse para obtenção dos parâmetros videodensitométricos.

D – Resultados videodensitométricos obtidos a partir da região de interesse traçada em C.

Referências

- Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, *et al.* Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med.* 1998; **339**: 1415-25.
- 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.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995; **273**: 1421-8.
- Barnett HJM, Meldrum HE, Eliasziw M. The dilemma of surgical treatment for patients with asymptomatic carotid disease. *Ann Intern Med.* 1995; **123**: 723-5.
- Willhjem JE, Gronholdt MLM, Wiebe B, Jespersen SK, Hansen LK, Sillesen H. Quantitative analysis of ultrasound B-mode images of carotid atherosclerotic plaque: correlation with visual classification and histological examination. *IEEE Trans Med Imag.* 1998; **17**: 910-22.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke.* 1991; **22**: 711-20.
- Paciaroni M, Eliasziw M, Sharpe BL, Kappelle LJ, Chaturvedi S, Meldrum H, Barnett HJM for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Long-Term clinical and angiographic outcomes in symptomatic patients with 70% to 90% carotid artery stenosis. *Stroke.* 2000; **31**: 2037-42.

Referências

8. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol.* 2002; **59**: 1162-6.
9. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Phil D, Warlow CP, Barnett HJM. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke.* 2004; **35**: 2855-61.
10. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke.* 2003; **34**: 514-23.
11. Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, *et al.* Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. A 5-year prospective analysis. *Circulation.* 2001; **103**: 532-7.
12. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, *et al.* Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting. The imaging in carotid angioplasty and risk of stroke (IC-AROS) study. *Circulation.* 2004; **110**: 756-62.
13. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, *et al.* Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Eng J Med.* 2004; **351**: 1493-501.
14. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, *et al.* Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg.* 1993; **80**: 1274-7.
15. Cipollone F, Prontera C, Pini B, Marini M, Fazio M, De Cesare D, *et al.* Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation.* 2001; **104**: 921-7.
16. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Phillips CD, Kramer CM. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; **184**: 295-8.
17. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation.* 2001; **103**: 2171-5.
18. Gronholdt MLM, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation.* 2001; **104**: 68-73.
19. Feeley TM, Leen EJ, Colgan MP, Moore DJ, Hourihane DO, Shanik GD. Histologic characteristics of carotid artery plaque. *J Vasc Surg.* 1991; **13**: 719-24.
20. Urbani MP, Picano E, Parenti G, Mazzarisi A, Fiori L, Paterni M, *et al.* In vivo radiofrequency-based ultrasonic tissue characterization of the atherosclerotic plaque. *Stroke.* 1993; **24**: 1507-12.
21. Elatrozy T, Nicolaides A, Tegos T, Griffin M. The objective characterization of ultrasonic carotid plaque features. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998; **16**: 223-30.
22. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg.* 1988; **29**: 676-81.
23. Mazzone AM, Urbani MP, Picano E, Paterni M, Borgatti E, De Fabritiis A, *et al.* In vivo ultrasonic parametric imaging of carotid atherosclerotic plaque by videodensitometric technique. *Angiology.* 1995; **46**: 663-72.
24. Landini L, Picano E, Samelli R. Ultrasonic energy-based technique for characterizing atherosclerosis. *J Biomed Eng.* 1985; **7**: 233-6.
25. Picano E, Landini L, Distanti A, Sarnelli R, Benassi A, L'Abbate A. Different degrees of atherosclerosis detected by backscattered ultrasound: an in vitro study on fixed human aortic walls. *J Clin Ultrasound.* 1983; **11**: 375-9.
26. Picano E, Landini L, Distanti A, Benassi A, Sarnelli R, L'Abbate A. Fibrosis, lipids and calcium in human atherosclerotic plaque: in vitro differentiation from normal aortic walls by ultrasonic attenuation. *Circ Res.* 1985; **56**: 556-62.
27. Picano E, Landini L, Distanti A, Salvadori M, Lattanzi F, Masini M, *et al.* Angle dependence of ultrasonic backscatter in arterial tissues: a study in vitro. *Circulation.* 1985; **72**: 572-6.
28. Landini L, Picano E, Sarnelli R. Attenuation measurements in atherosclerotic tissues: problems with phase-cancellation artefacts. *Med Biol Eng Comput.* 1985; **23**: 220-3.
29. Landini L, Sarnelli R, Picano E, Salvador M. Evaluation of frequency dependence of backscatter coefficient in normal and atherosclerotic aortic walls. *Ultrasound Med Biol.* 1986; **12**: 397-401.
30. Picano E, Landini L, Lattanzi F, Mazzarisi A, Sarnelli R, Distanti A, *et al.* The use of frequency histograms of ultrasonic backscatter amplitudes for the detection of atherosclerosis in vitro. *Circulation.* 1986; **74**: 1093-8.
31. Picano E, Landini L, Lattanzi F, Salvadori M, Benassi A, L'Abbate A. Time domain echo pattern evaluation from normal and atherosclerotic arterial walls: a study in vitro. *Circulation.* 1988; **77**: 654-9.
32. Picano E, Landini L, Urbani MP, Mazzarisi A, Paterni M, Mazzone AM. Ultrasonic tissue characterization techniques in evaluating plaque structure. *Am J Card Imaging.* 1994; **8**: 123-8.
33. Lattanzi F, Picano E, Mazzarisi A, Landini L, Benassi A, Masini M, *et al.* In vivo radiofrequency ultrasound analysis of normal human heart structures. *J Clin Ultrasound.* 1987; **15**: 371-5.
34. Picano E, Distanti A, Landini L, L'Abbate A. New information from the interaction of tissue structures and ultrasonic energy: an overview with reference to cardiology. *J Nucl Med All Sci.* 1981; **25**: 41-7.
35. Takiuchi S, Rakugi H, Honda K, Masuyama T, Hirata N, Ito H, *et al.* Quantitative ultrasonic tissue characterization can identify high-risk atherosclerotic alteration in human carotid arteries. *Circulation.* 2000; **102**: 766-70.
36. Cai J-M, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002; **106**: 1368-73.
37. Pazin Filho A, Schmidt A, Almeida Filho OC, Marin Neto JA, Maciel BC. Ultrasonic tissue characterization for patients with Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; **17**: 262-8.
38. Pazin Filho A, Schmidt A, Almeida Filho OC, Marin Neto JA, Maciel BC. Caracterização ultra-sônica tecidual miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 2003; **81**: 319-25.
39. Pazin Filho A, Schmidt A, Almeida Filho OC, Marin Neto JA, Maciel BC. Caracterização tecidual miocárdica ultra-sônica em pacientes com doença de Chagas. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2002; **15**: 64-78.